T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN COVID-19 PCR POZİTİF / BT POZİTİF HASTALARIN UZUN DÖNEM PULMONER SEKEL/DURUM ANALİZİ

Dr. Hamide Gül Şekerbey

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN COVID-19 PCR POZİTİF / BT POZİTİF HASTALARIN UZUN DÖNEM PULMONER SEKEL/DURUM ANALİZİ

Dr. Hamide Gül Şekerbey

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sinem Güngör
Tez Danışman Yardımcısı: Doç. Dr. Eylem Tunçay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi ve deneyimleri ile bize yol gösteren, akademik yönden gelişebilmemiz adına büyük çaba gösteren, asistanlık tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen ve asistanlık eğitimimin büyük bir bölümünde başhekimlik görevinde olan Prof. Dr. Zuhal Karakurt'a,

Deneyimi ve bilgisi ile eğitim hayatıma önemli katkıları olan, tezimin her aşamasında yardımını ve desteğini esirgemeyen, akademik yönden kendime örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Sinem Güngör'e,

Tezimin yazım süresince kıymetli katkıları olan, ilgisi ve bilgisinden çok fazla faydalandığım, tecrübelerini bizimle paylaşan yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Eylem Tunçay'a,

Deneyimli bir Göğüs hastalıkları uzmanı olmam için çaba gösteren tüm klinik şef hocalarıma, uzman abla ve ağabeylerime,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Kendilerinin sahip olmadığı imkanları bana sağlayarak bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapmış olan, emeklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım aileme,

Her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim, yol arkadaşım, eşim Mustafa Şekerbey'e ve hayatıma güzellikler katan mutluluk kaynağım oğlum Mete Alp'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hamide Gül Şekerbey

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 KORONAVİRÜSLER 2
2.1.1 Giriş 2
2.1.2 Virüs Yapısı 4
2.2 SARS-CoV-2 ve COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ 5
2.3 COVID-19 İMMUNOPATOGENEZİ 6
2.4 BULAŞ VE YAYILIM 7
2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER 7
2.6 TANI VE TEDAVİ 8
2.6.1 Seroloji ve PCR Testi 10
2.6.2 Laboratuar Özellikleri 11
2.6.3 Radyolojik Görüntüleme 14
2.6.3.1 Akciğer grafisi 15
2.6.3.1.1 Brixia skoru 15
2.6.3.2 Toraks bilgisayarlı tomografi 16
2.7 COVID-19 HİPERİNFLAMASYON SENDROMU 19
2.8 YOĞUN BAKIM YATIŞ KRİTERLERİ 20
2.9 POST-COVID SENDROM VEYA UZAMIŞ COVID-19 21
2.9.1 Pulmoner Sekel 23
2.9.2 Hematolojik Sekel 24
2.9.3 Kardiyovasküler Sekel 24
2.9.4 Nöropsikiyatrik Sekel 24

2.9.5 Renal Sekel 24
2.9.6 Endokrin Sekel 25
2.9.7 Gastrointestinal Sekel 25
2.9.8 Dermatolojik Sekel 25
3.GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 ÇALIŞMA KURGUSU 26
3.2 ÇALIŞMA DÖNEMİ 26
3.3 HASTALAR 26
3.4 DEĞERLENDİRME / HASTA TAKİPLERİ 28
3.5 KULLANILAN TESTLER 29
3.5.1 Modifiye BORG Dispne Skalası 29
3.5.2 Altı Dakika Yürüme Testi 29
3.5.3 Otuz Saniye Otur-Kalk Testi 30
3.6 İstatiksel İnceleme 30
3.7 HEDEFLENEN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE İSTATİSTİKSEL GÜÇ 31
3.8 ÇALIŞMA ONAYI 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 48
KAYNAKLAR 49

KISALTMALAR

ACE-2	**:**	Anigiotensin Converting Enzyme2
ACR	**:**	American College of Radiology
AIDS	**:**	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	**:**	Alanin Aminotransferaz
APACHE	**:**	Acute physiology and chronic health evaluation,
ARDS	**:**	Akut Respiratuar Distress Syndrome
AST	**:**	Aspartat Aminotransferaz
BT	**:**	Bilgisayarlı Tomografi
CD4	**:**	Cluster of Differentiation 4
CK	**:**	Kreatin Kinaz
COVID-19	**:**	Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP	**:**	C-Reaktif Protein
DMAH	**:**	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	**:**	Elektrokardiyogram
FiO2	**:**	Fraksiyone Oksijen
GGT	**:**	Gamaglutamil Transferaz
GM-CSF	**:**	Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
ICU	**:**	Intensive Care Unit
IFNγ	**:**	İnterferon Gama
IGG	**:**	İmmunglobulin G
IGM	**:**	İmmunglobulin M
IL	**:**	İnterlökin
IMV	**:**	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
INR	**:**	International Ratio
KOAH	**:**	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	**:**	Laktat Dehidrojenaz
MAS	**:**	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV	**:**	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
NIV	**:**	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NLO	**:**	Nötrofil Lenfosit Oranı

PaO2	**:**	Parsiyel Oksijen basıncı
PHEIC	**:**	Public Health Emergency of International Concern
RNA	**:**	Ribonükleik Asit
RSNA	**:**	Radiological Society of North America
RT-PCR	**:**	Reverse Transkription Polymerase Chain Reaction
SARI	**:**	Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları
SARS	**:**	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV	**:**	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SFT	**:**	Solunum Fonksiyon Testi
SpO2	**:**	Oksijen Saturasyonu
TMPRSS	**:**	Transmembrane protease, serine 2
TNFα	**:**	Tumor Necrosis Factor
T-PA	**:**	Doku Plazminojen Aktivatörü
VKİ	**:**	Vücut-Kitle İndeksi
YANK	**:**	Yüksek Akım Nazal Kanül
YÇBT	**:**	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
6-DYT	**:**	6 Dakika Yürüme Testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnsan Koronavirüs Tarihçesi 3
Tablo 2: COVID-19 Hastalığında Toraks BT'de Görülen Bulguların Sınıflandırılması ve Yorumlanması 18
Tablo 3: Yoğun Bakım Ünitesinde 01.08-2020-31.08.2021 Tarihleri Arasında COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yatan Olguların Demografik Özellikleri 33
Tablo 4: Yoğun Bakım Ünitesinde 01.08-2020-31.08.2021 Tarihleri Arasında COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yatan Olguların Yoğun Bakım Verileri 34
Tablo 5: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yatış Laboratuar Parametreleri 35
Tablo 6: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Radyolojik Özellikleri 36
Tablo 7: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Verileri 37
Tablo 8: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Şikâyet ve Laboratuar Verileri 38
Tablo 9: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Radyolojik Özellikleri 40
Tablo 10: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Pulmoner Durum Değerlendirme Sonuçları 41
Tablo 11: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yatış, 1., 3. ve 6. ay Semptom ve Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması 42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflandırılması 3
Şekil 2: SARS-CoV-2'nin Şematik Görünümü 4
Şekil 3: COVID-19 Epidemiyolojisi Aşamaları 6
Şekil 4: Semptom Süreleri ve Tanısal Test Pozitiflik Süreleri 10
Şekil 5: Her İki Akciğerin Alan Dağılımı 16
Şekil 6: Çalışmanın Akış Şeması 28
Şekil 7: Modifiye Borg Skalası 29
Şekil 8: Çalışmanın Akış Şeması 32

ÖZET

Giriş: Ciddi solunum yetmezliği nedeni ile yoğun bakımda takip edilen COVID-19 olgularında taburculuk sonrası hastaların akciğerlerinde nasıl bir sekel bıraktığı, pulmoner fonksiyon ve kapasitelerinin nasıl etkilendiği kısaca sekel durumu net bilinmemektedir. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalığı nedeniyle takip edilerek taburcu edilen olguların uzun dönem pulmoner fonksiyon ve sekel durumunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 hastalığı tanısıyla solunumsal yoğun bakımda tedavi edilip taburcu olan hastalar, 1 Ağustos 2020 – 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Polikliniği'nde kontrolleri yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar hastaneden taburcu oldukları tarihten itibaren 1. 3. ve 6. ay olmak üzere üç kez kontrole çağırıldı.

Hastaların, semptom ve oksijen desteği sorgulama, saturasyon ölçümü, Modifiye BORG dispne skalası, akciğer grafisi, tam kan sayımı biyokimya, koagülasyon testleri yapıldı. Ayrıca 6 dakika yürüme testi (6-DYT), otur kalk testi, spirometre ile akciğer grafisinde düzelme olmayan hastalardan Toraks BT istendi.

Bulgular: 1 Ağustos 2020 – 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeni ile yatan toplam 333 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gönüllü olan 81 olgu alındı. 81 olgunun 60'ı (% 74) erkek olup, ortanca yaş 49 (43-61) idi. Olguların yatış döneminde en sık görülen semptomlarının, nefes darlığı (% 69), öksürük (% 42), ateş (% 47) ve halsizlik (%37) olduğu görüldü. 6. ay kontrolüne gelen 66 olgunun 30 (%45)'unun şikâyeti vardı, en sık görülen şikâyet nefes darlığı, öksürük ve kas ağrısı idi. 6.ay kontrolünde çekilen Toraks BT'lerin 7 (% 28)'sinde buzlu cam infiltrasyonu, 4 (%16)'sında fibrozis, 2 (%8)'ünde band atelektazi ve 8 (%32)'sinde fibrotik bant görüldü. %12 olgunun Toraks BT'leri normal idi. 6. ay kontrolünde oksijen satürasyonu %98, ortalama FiO2: 21, ortanca Modifiye BORG skoru 0, USOT kullanan olgu sayısı 5 (%8) saptandı. SFT sonuçlarında ortanca FEV1: 2780 mL, ortanca FVC: 3100 mL,

ortalama FEV1/FVC: % 88 saptandı. 6-DYT'de ortalama yürüme mesafesi 496 m iken, 30 sn otur-kalk testinde oturma-kalkma sayısının ortalaması 11 idi. Hastaların yatış, 1. 3. ve 6. ay takiplerindeki semptomları karşılaştırıldığında nefes darlığı, öksürük ve halsizlik semptomlarında gerileme olduğu, laboratuar parametrelerinden ortalama lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, NLO, LDH, CRP, Ferritin ve D-Dimer değerlerinde düzelme olduğu görüldü (P<0.01).

Sonuç: COVID-19 hastalığına bağlı akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımda yatan hastaların taburculuk sonrası 6 aylık takiplerini değerlendirdiğimiz prospektif çalışmamızda, olguların taburculuk sonrası yarısından fazlasında ilk ay en az bir şikâyetin devam ettiği fakat 6 ay sonra semptomların belirgin olarak gerilediği görüldü. Radyolojik olarak başlangıçta sıklıkla bilateral tutulum mevcut iken, takiplerde olguların yaklaşık %80'inin radyolojisi normal idi. Hastaların neredeyse tamamında antiinflamatuar tedavi kullanılmış olup akciğer grafilerinin normale dönmesinin antiinflamatuar tedavi ile veya hastalığın iyileşme sürecine mi bağlı olduğu konusunda net ayrım yapılamamıştır. Bu durumun açıklanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yoğun bakımdan taburculukta olguların yaklaşık yarısının oksijen tedavisi ihtiyacı varken, takiplerde oksijen ihtiyacının azaldığı görüldü. Olguların pulmoner fonksiyonlarının değerlendirmesinde; solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, ilk aydan itibaren dispne algısına yönelik sorgulanan Modifiye BORG skalasında nefes darlığı saptanmadı, 6-DYT ve otur kalk testi normal sınırlarda idi.

Ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda taburculuk sonrası radyolojik ve solunum fonksiyonları açısından belirgin sekel kalmadığı bulundu.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pulmoner fonksiyonel sekel, semptom, solunum yetmezliği, radyolojik sekel

ABSTRACT

Aim: COVID-19's effects on developping pulmonary sequela, lung functions and capacities among the survivors in intensive care unit (ICU) still remains uncertain. In the current study we aimed to investigate the long term sequale of COVID-19 survivors after intensive care unit discharge.

Method: COVID-19 patients, discharged from ICU, and followed up in the Health Sciences University Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital Intensive Care outpatient clinic between 1 August 2020 and 31 August 2021 were included in the study. The patients were evaluated 1., 3. and 6. months after hospital discharge. On going or new symptoms, oxygen requirement, oxygen saturation, Modified BORG dyspnea scale, chest x-ray, blood tests were examined. Also 6-minutes walk test (6MWT), 30 second chair stand test (30s-CST), pulmonary function test and computured tomography were performed if abnormal chest X-ray was existed.

Results: 333 patients diagnosed with COVID-19 were followed up intensive care unit during the study period. Of 333 patients, 81 patients were volunteered to participate, were included in the study. Of 81 cases, 60 (71%) were male and the mean age was 49 (43-61).

On admission, dyspnea (%69), cough (%42), fever (%47), fatigue (%38) were the most common symptoms. Six months after discharge, 66 patients were examined. 33 of the patients had at least one symptom. Dyspnea, cough and myalgia were the common symptoms. At six months, 26 patients were evaluated by chest computered tomography. Ground glass opacity in 7 (%28), pulmonary fibrosis in 4 (%16), band atelectasis in 2 (%8) and fibrous stripe in 8(%32), normal chest CT in 3 (%12) patients were found. After discharge, of the 66 patients, oxygen saturation was %98, mean FiO2 was %21, median Modified BORG Scale was 0. 5 patients needed for supplemental oxygen. It was found that median of FEV1 was 2780 mL, median of FVC was 3100 mL, mean of FEV1/FVC was %88. Mean of 6-min walk tests distance 496m, mean of frequency 30 second chair stand test was 11. Symptoms

during 1.,3., and 6. months and ICU follow-up, were evaluated, the regression of dyspne, cough and fatigue symptoms was detected, besides in laboratory findings, improvement of mean of lymphosit and eosinophil counts, NLO, LDH, CRP, Ferritin and D-dimer were determined. ($p<0.01$)

Conlusion: In the present prospective study, severe COVID-19 patients required ICU admission due to acute respiratory failure were followed up for 6 months after discharge. Consequently nearly all of the symptoms were regressed. Onset of Covid-19, chest imaging findings were bilateral, however during the study period, approximately %80 of abnormal findings were improved and cleard-up. Anti inflamatory theraphy was used in nearly all of our patients and it is uncertain that anti-inflamatory therapy improved chest findings or without theraphy abnormal findings would be cleared up. So it is needed future work to explaine this.

The ratio of the need for supplemental oxygen was approximately %50, when discharging from hospital, neverthelesss the need for oxygen supply was reduced. The survivors' pulmonary function test, 6-MWT, 30s-CST tests and Modified BORG scales were found to be normal 6 months after discharge.

In conclusion, no radiological and pulmonary functional sequale was determined among the patients with severe COVID-19 that requires ICU admission, 6 months after discharge.

Key words: COVID-19, pulmonary funtional sequale, symptom, respiratory failure, radiological sequale

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'dan itibaren tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığının epidemiyolojik ve klinik özellikleri net olarak bilinmekte iken, hastalığın uzun dönem sonuçları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Zaman içerisinde hastalıktan kurtulan kişi sayısı arttıkça, akciğerler dâhil olmak üzere bazı organlarda devam eden sorunların varlığı dikkat çekmiştir. COVID-19 sonrası pulmoner fibrozis, vasküler hastalıklar ve mental bozukluklar bildirilmiştir (1-4). Özellikle ağır COVID-19 sonrası pulmoner diffüzyon bozuklukları, kas güçsüzlüğü ve radyolojik sekeller tespit edilmiştir (5).

COVID-19 hastalığından iyileşen hastaların %10-20'sinde bir aydan uzun süren semptomlar görülürken, hastaların %2.3'ünde ise semptomların 12 haftadan sürdüğü bildirilmiştir (6). Uzamış COVID-19 olgularında nefes darlığı, öksürük, yorgunluk, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve anksiyete gibi semptomların devam ettiği görülürken, farklı organ sistemlerinde bıraktığı sekeller ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (6-9). Ayrıca COVID-19 sonrası devam eden semptomlar, radyolojik anormallikler ve pulmoner fonksiyon kayıplarının ne kadar sürede iyileşeceğine dair veriler kısıtlıdır.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalığı nedeniyle takip edilerek taburcu olan olguların uzun dönem pulmoner fonksiyon ve sekel durumunu araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜSLER

2.1.1 Giriş

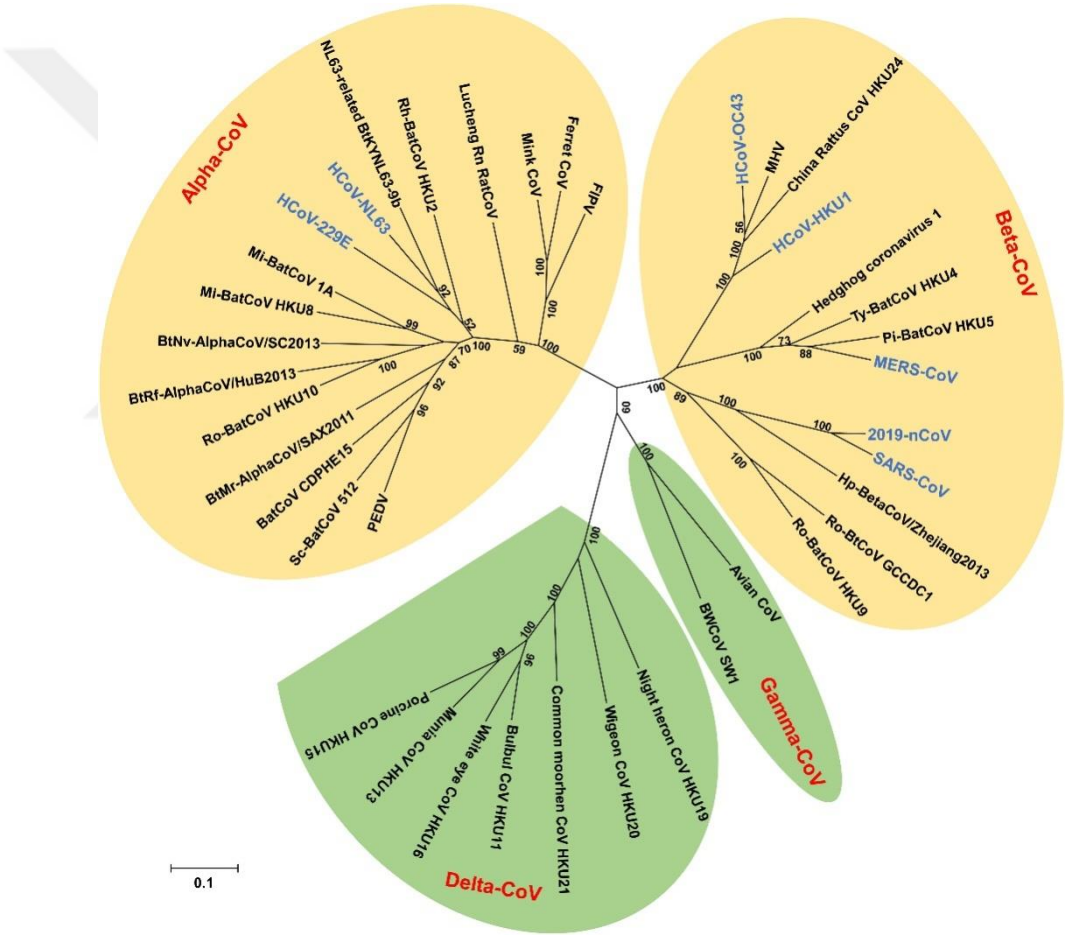
Koronavirüs adı latince ‘taç’ anlamına gelen korona kelimesinden gelmektedir. Elektron mikroskobik görüntüsünde tüm yüzeyi kaplayan çıkıntılarının olması virüsün taç şekline benzetilmesine neden olmuştur (10).

İnsan koronavirüsleri başlıca solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır (11). 2003 yılına kadar koronavirüslerin sıklıkla soğuk algınlığına sebep olduğu, nadiren alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığı bilinmekteydi. 2003 yılında koronavirüsler insanlarda ortaya çıkan SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome / Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu) salgınının etiyolojik ajanı olarak saptanmıştır (12). SARS salgını sonrasında insanlar üzerinde hastalığa sebep olan üç koronavirüs türü daha bulundu; NL63, HKU-1 ve Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (Middle East respiratorysyndrome coronavirus/MERS-CoV) (10). 2012 yılında MERS salgının ortaya çıkması koronavirüslerin insanlar üzerinde ciddi enfeksiyona sebep olabileceğini göstermiştir. 2019 yılında ise SARS koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)’un etiyolojisinde rol alarak son yüzyılın en büyük küresel pandemisinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (12).

Aralık 2019 tarihine kadar insanlarda hastalık yapan altı tip koronavirüs biliniyordu. Yapılan genomik analizi sonrasında SARS-CoV-2 betakoronavirüs grubuna dahil olarak insan koronavirüs sayısı yedi olmuştur (13). Koronavirüs tarihçesi Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: İnsan Koronavirüs Tarihçesi (14)

Koronavirüs	**Yıl**
-Alfa koronavirüs	
HCoV-229E	1960
HCoV- NL63	2004
-Beta koronavirüs	
HCoV-OC43	1967-1972
HCoV-HKU1	2004
SARS-CoV	2002-2003
MERS-CoV	2012
SARS-CoV-2	2019-2020

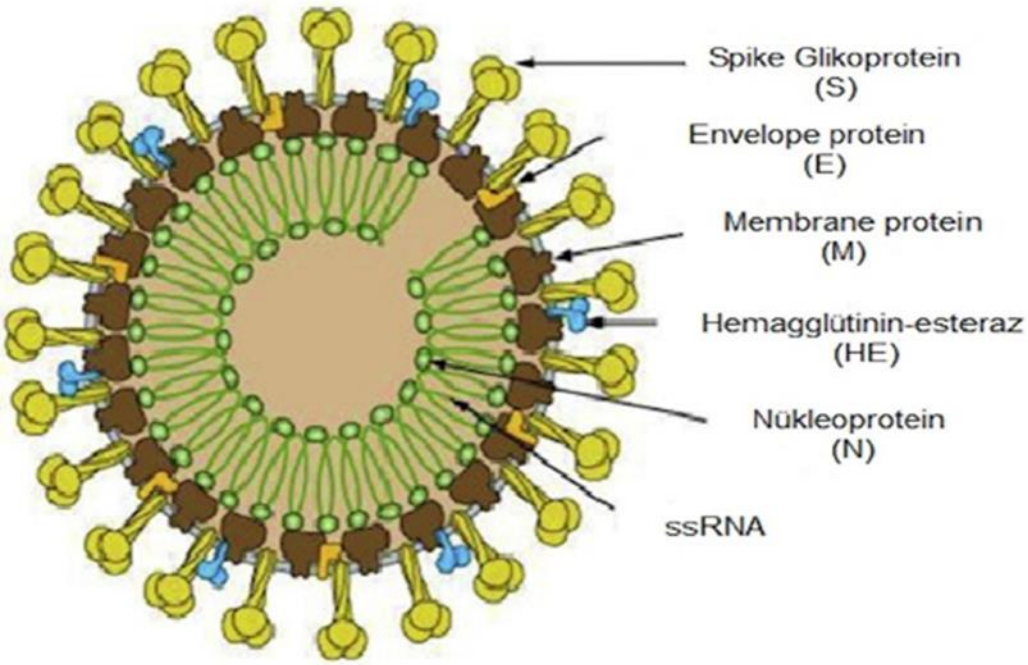


Şekil 1: Koronavirüslerin Filogenetik Sınıflandırılması (15)

2.1.2 Virüs Yapısı

Koronavirüsler zarflı virüsler olup tek zincirli pozitif polariteli RNA genomuna sahiptirler ve RNA virüsleri içinde en büyük genoma sahip virüslerdir. Büyüklükleri 80-220 nm arasında değişmektedir (16).

Koronavirüs genomu dört temel yapısal protein kodlamaktadır. Bunlar nükleokapsid proteini (N), transmembran protein (M), zarf proteini (envelope protein) (E) ve spike (S) proteinlerdir. S proteini virüsün konak hücresinin yüzey reseptörüne bağlanmasını ve virüsün konak hücresine girişini sağlamaktadır. N proteini, virüsün RNA'sına bağlanarak nükleokapsid oluşumunda görevlidir. Aynı zamanda virüsün replikasyonunda ve konak hücre yanıtında rolü bulunmaktadır. M proteini en çok bulunan yapısal protein olup virüsün şeklinin tanımlanmasını ve diğer yapısal proteinler arasında etkileşimi sağlamaktadır. E proteini yapısal proteinlerin en küçüğü olup replikasyon sırasında enfekte hücre içinde fazla miktarda bulunmaktadır. Viral patogenezde, virüsün olgunlaşmasında ve çoğalmasında rolü vardır (17).



Şekil 2: SARS-CoV-2'nin Şematik Görünümü (18)

2.2 SARS-CoV-2 ve COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ

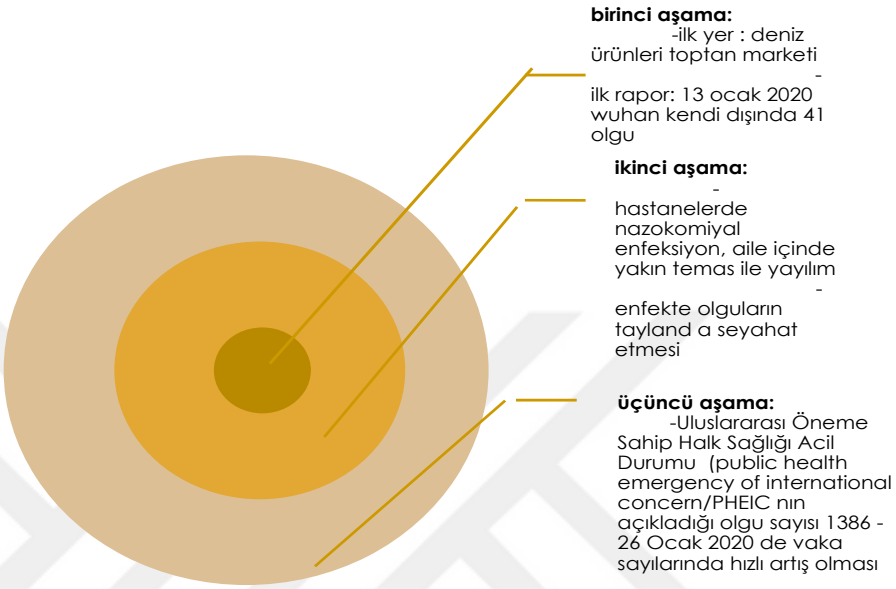
2019 Aralık ayında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentindeki Wuhan Central Hastanesi'ne kırkbir yaşında erkek hasta bir haftadır var olan ateş, göğüs ağrısı, kuru öksürük ve halsizlik şikâyetleri ile başvurdu. Wuhan Kenti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından yapılan araştırmalarda bu kişinin vahşi hayvanların da satıldığı deniz ürünleri marketinde çalıştığı ortaya çıktı (19). 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ofisi'ne Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinden etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirildi (20). Ocak 2020'de yapılan genetik analizler sonucu salgına yol açan etkenin yeni bir koronavirüs türü olduğu saptandı (21, 22). Devam eden günlerde yapılan filogenetik ve taksonomik çalışmalar sonucunda yeni virüs SARS-CoV-2 adını aldı. Son ortaya çıkan bu koronavirüsle ilişkili solunumsal hastalığa da Koronavirüs Hastalığı-19 (COVID-19) adı verildi ve 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ pandemi ilan etti (23).

COVID-19 hastalığının epidemiyolojisi üç aşama olarak incelenmiştir. Deniz ürünleri toptan marketine maruziyet ile ortaya çıkan yerel salgın birinci aşamadır. Epidemiyolojik analizler bu aşamanın yakın temasın kişiden kişiye bulaş ile olduğunu göstermiştir (24, 25). İkinci aşama 13 Ocak 2020'de başlamıştır ve bu aşamada salgın Wuhan kenti dışına yayılmıştır. Virüsün hastanelerde nazokomiyal enfeksiyon şeklinde ve aile içinde temaslar sonucu yayılımı artmıştır (26, 27). Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'da, Wuhan kentinden gelen kişide saptanmıştır. 19 Ocak 2020'de Wuhan kenti dışında Beijin şehri ve Guangdong şehrinde benzer vakaların rapor edilmesi virüsün yayıldığını göstermiştir. Üçüncü aşama 26 Ocak 2020'de başlamıştır. Hasta sayıları hızla artmaya devam etti. 30 Ocak 2020'de DSÖ bu salgını Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu (public health emergency of international concern/PHEIC) ilan etmiştir (28).

29 Haziran 2022 itibarıyla tüm dünyadan toplam 552.823.155 COVID-19 vakası, 6.358.786 ölüm bildirilmiş olup toplam iyileşen sayısı 529.020.814 olarak kaydedilmiştir (29).

Türkiye'de ilk COVID-19 hastalığı olgusu 11 Mart 2020 tarihinde duyurulmuştur. Bu tarih aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütünün COVID-19

hastalığını pandemi ilan ettiği tarihtir (30). İlk vakanın duyurulmasından itibaren vaka sayılarında hızla artış görülmüştür. En son Ağustos 2022 de Türkiye'de toplam vaka sayısı 15.147.808, toplam iyileşen hasta sayısı 14.996.329, toplam ölüm sayısı 99.047 olarak açıklanmıştır (31).



Şekil 3: COVID-19 Epidemiyolojisi Aşamaları (32)

2.3 COVID-19 İMMUNOPATOGENEZİ

SARS-CoV2 hedef hücrelere (nazal ve bronşial epitelyal hücreler ve pnömosit) yapısında bulunan spike proteinlerin (S protein) Angiotensin Converting Enzim-2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak giriş yapmaktadır. Konak hücrede bulunan transmembran serin proteaz (TMPRSS), SARS-CoV-2 nin S proteinini aktifleyerek ve ACE2 reseptörünü açarak virüsün hücre içine girişini desteklemektedir. Virüs konak hücreyi kullanarak kendi genetik yapısını çoğaltmaktadır (33). ACE2 ve TMPRSS konak hücre yüzeyinde özellikle Tip 2 alveolar epitel hücre yüzeyinde bulunmaktadır (34). Virüs T lenfositleri enfekte edip öldürdüğü zaman diğer viral solunum hastalıklarında olduğu gibi hastada lenfopeni gelişmektedir. Viral inflamatuar yanıt (doğal ve kazanılmış immun yanıt) lenfopoezin zayıflamasına ve lenfosit apoptozisinin artmasına neden olmaktadır (35). Enfeksiyonun ilerleyen döneminde viral replikasyon arttığında epitelyal-endotelyal bariyer bütünlüğü zayıflamaya başlamaktadır. İnflamatuar yanıta bağlı olarak kapiller endotelyal

hücreler etkilenir ve monositlerve nötrofiller bölgeye akın etmektedir. Alveolar boşlukların hyalen membranla dolması ile pulmoner ödem oluşur ve bu durum akut respiraturar distres sendromunun (ARDS) erken fazıyla uyumludur (36). Sonuç olarak endotelyal bariyerin bozulması, alveolar-kapiler oksijen geçişinin bozulması ve bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi COVID-19 hastalığının karakteristik özelliklerini oluşturmaktadır.

Ciddi COVID-19 hastalığı, koagülasyon aktivasyonuna ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine sebep olmaktadır (37). Sonuç olarak gelişen mikrotrombüsler ve trombotik komplikasyonlar (derin venoz tromboz, pulmoner emboli, trombotik arteriyel komplikasyonlar) ağır hastalarda sık gözlenmektedir (38). Enfeksiyona karşı oluşan düzensiz konak yanıt, viral sepsisin ilerlemesine ve hayati önem taşıyan organların disfonksiyonuna yol açarak çoklu organ yetmezliğine sebep olmaktadır (39).

2.4 BULAŞ VE YAYILIM

COVID-19 hastalığında yayılım çok hızlı olup bulaş yakın temas ve damlacık yolu ile olmaktadır (40). Virüsün inkübasyon süresi ortalama 3-9 gün olup 0-24 gün arasında değişmekte ve bulaşların %44'ü semptom başlamadan önce gerçekleşmektedir (41-43). Semptomlar 10 gün içinde düzelmeye başlar ve semptomlar kaybolmasına rağmen viral bulaşıcılık 18-19 güne kadar devam edebilmektedir (44).

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

COVID-19 hastalığı asemptomatik olabileceği gibi daha ciddi tablolara, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüme sebep olabilmektedir. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı en sık görülen semptomlardır (45-47).

Hastaneye yatan hastalarda en sık görülen semptom ateş (%90), kuru öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80), halsizlik (%38) bulantı kusma/ishal (%15-39) ve miyaljidir (%15-44). Hastalar gastrointestinal semptomlar gibi atipik semptomlar da gösterebilmektedir. Tat ve koku alma bozukluğu da %64-80 arasında

görülebilmektedir ve %3 hastada tek semptom olarak görülmüştür (45,48-55). COVID-19 hastalığı mevcut semptom şiddetine göre dört seviyeye ayrılmıştır (56).

1) Hafif COVID-19 hastalığı: Ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı ve boğaz ağrısı gibi hafif semptomlar ile radyolojik bulguların olmamasıdır.
2) Orta COVID-19 hastalığı: Ateş ve solunum sistemi semptomları ile birlikte akciğerde radyolojik bulguların olması veya tanıdan sonra ilk 24–48 saat içinde akciğerlerdeki pnömonik infiltrasyonun %50'sinden fazla olmasıdır.
3) Ciddi COVID-19 hastalığı :
   - Solunum sıkıntısı (Solunum Sayısı>30/dk)
   - SPO2<93 (FİO2%21)
   - PaO2/FiO2<300 mmHg bulgularından en az birisinin olmasıdır.
4) Kritik COVID-19 hastalığı: Solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ yetmezliği gelişmesidir.

COVID-19 hastalığı tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte hastaların en çok 30-79 yaş aralığında olduğu gösterilmiştir (57). Hastaneye yatan kişilerde yapılan kohort çalışmalarda erkek cinsiyet baskınlığı olup hastaların yaklaşık %60'ını oluşturduğu görülmüştür (45,53,58,59). Hasta olan kişilerin %25 inde, hastanede yatarak tedavi alanların %60-90'ında komorbidite bulunmaktadır (52-54,58).

2.6 TANI VE TEDAVİ

COVID-19 hastalığı tanısında nazal sürüntü örneğinde yapılan "reverse transcription polymerase chain reaction" (RT-PCR) testi kullanılmaktadır. Testte yalancı negatiflik olduğu durumlarda klinik, laboratuar ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler tanı koymak için kullanılmaktadır (39).

COVID-19 hastalığı ve etkeni SARS-CoV-2'nin yeni tanımlanmış bir hastalık ve etken olması sebebi ile etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir antiviral tedavi bulunamamıştır. COVID-19 hastalığının viral bir enfeksiyon olması nedeni ile diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi antiviral tedavinin erken başlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Salgının ilk döneminde SARS-CoV-2'ye karşı etkili bir ajanın olmaması ve hastalığın ölümcül olması nedeni ile tedavide, in vitro olarak SARS-

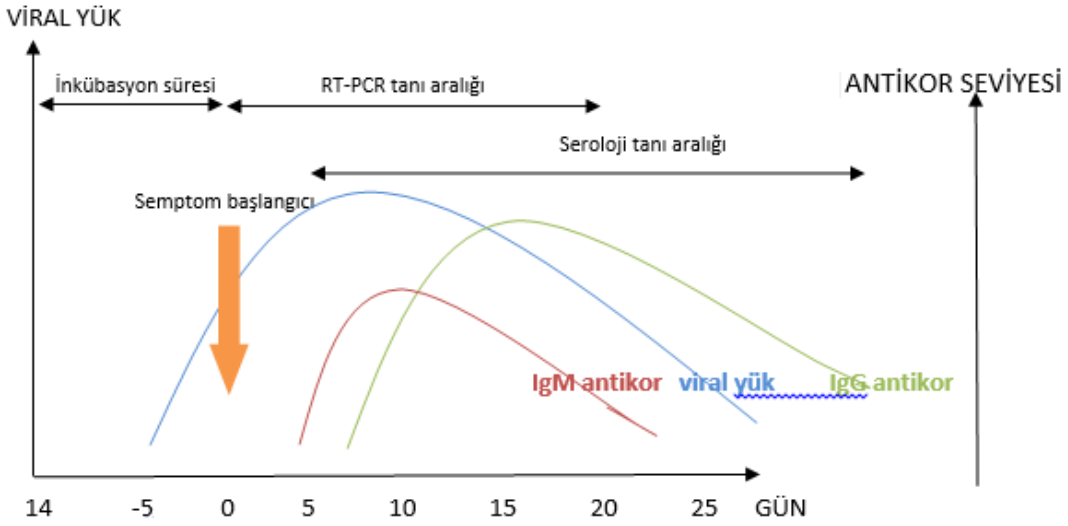
CoV-2 ye etkili olduğu gösterilen, başka hastalıkların tedavisi için de kullanılmakta olan ve gözlemsel çalışmalarda klinik olarak olumlu sonuçlar elde edilmesi nedeni ile hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar birçok hastada kullanılmıştır. Devam eden süreçte gözlemsel klinik araştırmalar sonucunda hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirin COVID-19 hastalığının tedavisinde etkili olmadığı, remdesivirin ağır COVID-19 hastalığında yararının olmadığı, favipiravirin ise hastaların hastane yatışı veya COVID-19 hastalığına bağlı ölümlerin azaltılmasına katkı sağlamadığı gösterilmiştir (60-64). Molnupiravir, SARS-CoV, MERS-CoV ve mevsimsel/pandemik influenza enfeksiyonlarına karşı in vitro etkinliği gösterilmiş bir antiviral ajan olup ülkemizde 12 Şubat 2022 tarihinde TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalığı rehberi ile kullanıma girmiştir (65). SARS-CoV-2 ye karşı etkili ilaç bulunması için halen klinik çalışmalar devam etmektedir. Molnupiravirin RT-PCR pozitifliği olan, hafif ve orta seyirli, semptomlarının ilk beş gününde olan, aşı olup olmamasına bakılmaksızın aşağıda belirlenen yüksek risk grubundaki hastalarda kullanımı önerilmektedir (66).

- 65 yaş üstü
- Primer immün yetmezlik hastaları
- Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik malignite hastaları
- Son 6 ay içinde radyoterapi alan hastalar
- Solid organ ve kemik iliği yapılmış hastalar
- AIDS hastaları (CD4 <200),
- İleri evre KOAH ve Amfizem hastaları,
- Otoimmun, inflamatuar veya malign hastalıkları nedeniyle immunosupresif ajan kullanan hastalar
- Down Sendromu
- Karaciğer sirozu olan hastalar
- Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastaları
- Orak hücreli anemi hastaları
- Uç organ hasarı gelişmiş diabetes mellituslu hastalar
- Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar
- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan, multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, Huntington hastalığı, alzheimer hastaları

- Morbid obez hastalar (VKİ >40)

2.6.1 Seroloji ve PCR Testi

SARS-CoV-2 RT-PCR testi solunum örneğinden virüsün RNA'sını saptamak için kullanılan standart tanı testidir (67,68). RT-PCR testinin sensitivitesi testin alındığı zamana göre değişiklik göstermektedir (69-71). Hastadan alınan numunenin yetersizliği, maruz kalınan süre, numunenin alındığı yer, hastalık başlangıcında düşük viral yüke sahip olmak, yanlış negatifliğe neden olabilmektedir. Alt solunum yollarından alınan örnek (bronkoalveolar lavaj örneği) üst solunum yollarından alınan örneğe göre daha sensitiftir (69). Çalışmalar sonucunda ilk testi negatif olan kişiye ikinci testi yapmak için üç gün beklenmesi gerektiği önerilmektedir. Ancak pandemi döneminde test kitlerinin kısıtlı sayıda olması nedeni ile ilk RT-PCR testi negatif olanlara Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesini öneren bazı çalışmalar da mevcuttur (72,73). Toraks BT'nin sensitivitesi %98 iken spesifitesi düşüktür (74). Klinik olarak şüphe duyulan ancak RT-PCR testi negatif gelen hastalarda IgM/IgG antikor bakılması önerilmektedir. IgM testinin enfeksiyondan bir hafta, IgG testinin ise enfeksiyondan dört hafta sonra yapılması önerilmektedir (75).



Şekil 4: Semptom Süreleri ve Tanısal Test Pozitiflik Süreleri (76)

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde COVID-19 hastalığı şüphesi olan hastalar değerlendirildiğinde olası vaka ve kesin vaka olarak sınıflandırılmıştır (77).

Olası vaka için dört ayrı tanım yapılmıştır:

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal semptomlarından en az biriyle birlikte mevcut tabloyu açıklayacak başka bir nedenin olmaması ve semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar kendisinin veya temaslı olan bir yakınını COVID-19 hastalığı için yüksek riskli yerde bulunmayan vakalardır.
- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal semptomlarından en az biriyle birlikte semptom başlangıcından 14 gün öncesine kadar test ile doğrulanmış COVID-19 hastasına yakın teması olan vakalardır.
- Ateş ile ağır akut solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından en az biri (öksürük ve nefes darlığı) ile birlikte bu durumu açıklayacak bir nedenin bulunmaması ve hastanede takip ihtiyacı olmayan vakalardır(SARI).

SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) tanımı: Son 14 gün içinde ortaya çıkan akut solunum yolu enfeksiyonu tablosu olan hastada, ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı, hipoksemi, hipotansiyon, konfüzyon ve akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu sebebi ile hastane yatış ihtiyacının olması)

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve kokualma kaybı veya ishal semptomlarından en az ikisinin varlığı ilemevcut tabloyu açıklayacak başka bir nedeni olmayan vakalardır.

Kesin Vaka: Olası vaka tanımı ile uyumlu kişilerde yapılan moleküler yöntemler sonucu SARS-CoV-2 saptanan vakalardır (77).

2.6.2 Laboratuar Özellikleri

COVID-19 hastalığı tanısı koyan veya klinik seyrini tahmin edebilen yeterli ve kesin bir biyobelirteç yoktur. Ancak biyobelirteçlerin ardışık ölçümleri tedavi ve prognostik değerlendirme için önem taşımaktadır (78). Viral enfeksiyonlara karşı nötrofiller ön planda yer alsa da diğer granülositler de (eozinofil ve bazofiller) görev

almaktadır. COVID-19 hastalığı sırasında sadece dolaşımda değil aynı zamanda inflamasyonun olduğu akciğer dokusunda da nötrofil miktarında artış olmaktadır. Enfeksiyon sırasında dolaşımda immatür nötrofil sayısında artış olması ve bu immatür nötrofillerin myeloid kökenli süpresör hücrelere benzemesi nedeni ile COVID-19 hastalığının immünsupresyona yol açtığı düşünülmektedir (79,80). Dolaşımda immatür nötrofillerin ve nötrofilinin varlığının COVID-19 hastalığının şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (79). Eozinofil ve bazofil sayılarında nötrofillerin aksine düşüş görülmektedir. Bu düşüşün sebebinin hücrelerin inflamasyonun olduğu alana göç etmesi ve viral enfeksiyon sırasında üretimin nötrofil yönünde olması olarak düşünülmektedir (79-82). Eozinopeni ile hastalığın şiddeti ilişkilendirilmiş olup eozinofil sayısındaki artışın hastalığın iyileşmesinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (83,84). COVID-19 hastalığı sırasında mononükleer hücre grubunda bulunan lenfosit, monosit, doğal öldürücü hücre ve dendritik hücre sayısındakiazalma, bu hücrelerin kandan enfeksiyon alanına geçişine ve proinflomatuar sitokinlere bağlı apoptotik sürecin hızlanmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Lenfosit sayısında hastalık süresince dalgalanmalar olmaktadır (85). COVID-19 hastalığı sırasında lenfopeni ve diğer mononükleer hücrelerde azalma olması immün disfonksiyonuna neden olmaktadır (86). Dolaşımdaki lökosit ve nötrofil sayısındaki artış, lenfosit ve diğer mononükleer hücrelerde azalma sonucu nötrofil/lenfosit oranında (NLO) artış olmaktadır. NLO'daki artış sistemik enfeksiyon ve inflamasyon göstergesi olup ciddi COVID-19 hastalığında takip kriteri olarak kullanılmaktadır (87). Trombositopeni COVID-19 hastalığında sık görülen bir laboratuar bulgusu olup bu durumun virüsün direkt trombosit sentezini inhibe etmesi, immün mekanizmalara bağlı trombosit yıkımının olması ve akciğerde artmış trombosit tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (88). Trombosit sayısındaki azalmanın hastalık şiddeti ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Koagülopati özellikle ciddi COVID-19 hastalığında görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte immün sistem bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Koagulopati olan hastalarda D-dimer değerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ve protrombin zamanında uzama görülür (90,91). COVID-19 hastalığında akut faz reaktanı olan fibrinojen, trombin-antitrombin kompleksi, trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)

düzeylerinde de artış olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerdeki artış hastalığın erken döneminde gelişen trombozun saptanmasında önemli rol oynamaktadır (92). Ferritin seviyesi, kontrolsüz hücre çoğalması, enfeksiyöz ve inflamatuar durumlarda artmaktadır (93). COVID-19 hastalığında ferritin yüksekliğinin sebebi tam olarak bilinmese de IL-1B, TNFα, ve IL-6'nın ferritin sentezine yol açtığı düşünülmektedir (94). Ferritin yüksekliğinin, sistemik ve pulmoner inflamasyon derecesi ile ilişkili olması nedeni ile COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (95). Bu nedenle ferritin seviyesinin asemptomatik dönemden itibaren takip edilmesi gerektiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (94-97).

Serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, intersitisyel akciğer hastalığında akciğer hasarını gösteren bir biyobelirteç olduğu gibi kritik COVID-19 hastalığında da LDH seviyesinin yüksekliği akciğer hasarını göstermektedir (98,99). Hasta olanlarda Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotranferaz (ALT) yüksekliği, albümin düşüklüğü, yüksek AST/ALT oranı sık görülen karaciğer biyokimya bozukluğudur. Bu bozuklukların hastalık ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (100-102). Yüksek serum kreatinin kinaz (CK) seviyeleri ile karakterize olan kas inflamasyonu COVID-19 hastalığında da görülebilmektedir. Yüksek CK seviyeleri, kritik hastalarda daha fazla görülmektedir (103,104).

C-reaktif protein (CRP) inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında artan, IL-6 aracılığı ile üretilen bir akut faz reaktanıdır (105,106). CRP; COVID-19 hastalığının tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve mortaliteyi öngörmede sık kullanılmaktadır (107). CRP seviyesinin yoğun bakım takibi gereken hastalarda, yoğun bakımda takibi gerekmeyen hastalara göre daha yüksek seviyelerde olduğu, başlangıç CRP yüksekliğinin solunum yetmezliği gelişmesi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı için belirleyici olduğu, ölen kişilerdeki CRP seviyesinin sağ kalanlara göre daha yüksek seyrettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (108-111). Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyon varlığında yükselen, bakteriyel enfeksiyonların diğer viral ve nonenfeksiyöz nedenlerden ayırımında kullanılan bir biyobelirteçtir. COVID-19 hastalığında prokalsitonin yüksekliği bakteriyel koenfeksiyon veya şiddetli hastalık varlığında görülmektedir (112-114). IL-6, COVID-19 hastalığında en sık yükselen

proinflamatuar sitokinlerden biridir ve hastalığın ciddiyeti arttıkça serum IL-6 düzeyinde artış olmaktadır (115).

COVID-19 hastalığına bağlı troponin yüksekliği daha çok oksijen sunum-ihtiyaç dengesizliği, hiperinflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyon gibi sekonder nedenler sebebiyle görülmektedir (116). D-dimer değeri, COVID-19 hastalığında artmış olup kritik hastalıkta daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır (117,118). Yüksek D-dimer seviyesine sahip hastaların, prokoagülasyon-antikoagülasyon dengesinin bozulması sonucu mikrotromboz, dissemine intravasküler koagülopati ve çoklu organ yetmezliğine yatkın oldukları gösterilmiştir (119).

SARS-CoV-2 pozitif hastalarda immünolojik belirteçler değerlendirildiğinde azalmış CD4 ve CD8 T lenfosit ve NK hücreleri, artmış IL6, IL-8, IL-10, IFNγ, TNF-IL-2R, TNFα, GM-CSF, and IL-1β seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (120).

2.6.3 Radyolojik Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme COVID-19 hastalığı tanısında, semptom yönetiminde, hastalığın prognozunda ve uzun dönem komplikasyonların değerlendirilmesinde kritik role sahiptir (121). COVID-19 hastalığında özellikle akciğer tutulumunun olması nedeni ile Toraks BT ve akciğer grafisi tanıya önemli katkılar sağlamaktadır (122,123).

Nisan 2020'de Fleischner Society'nin yayınladığı konsensusta laboratuar test sonuçları (pozitif/negatif) ve hastalığın ciddiyetine göre görüntüleme endikasyonları belirlenmiştir.

Buna göre;

- Asemptomatik olan hastalarda rutin görüntüleme önerilmemektedir.
- Hastalık ilerleme riski olmayan hafif hastalık kliniği olan hastalarda görüntüleme önerilmemektedir.
- RT-PCR sonucuna bakılmaksızın orta-ciddi hastalık kliniği olan hastalarda görüntüleme önerilmektedir.

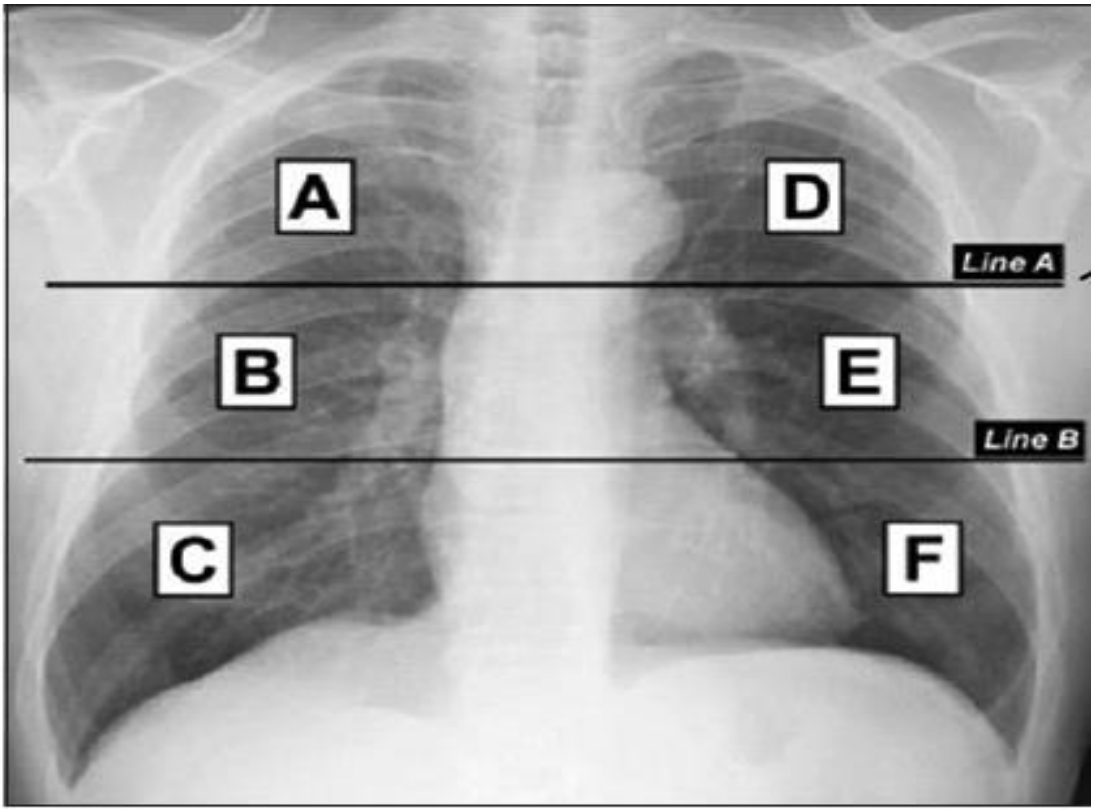
- Solunumsal kötüleşme riski yüksek olan COVID-19 hastalığında görüntüleme önerilmektedir.
- İmkanların yetersiz olduğu, Toraks BT kullanımının kısıtlı olduğu zamanlarda akciğer grafisi önerilmektedir.
- Günlük akciğer grafisi stabil entübe hastalarda önerilmemektedir.
- COVID-19 hastalığı iyileşmeden hastada kötüleşme ve hipoksemi durumunda Toraks BT önerilmektedir.
- Rastlantısal olarak Toraks BT sinde COVID-19 hastalığı açısından anlamlı bulguları olan kişilere RT-PCR testi yapılması önerilmektedir (124).

2.6.3.1 Akciğer grafisi: Akciğer grafisi ucuz ve ulaşılabilirliği fazla olup COVID-19 hastalığı şüphesi ve tanısı olan kişilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. COVID-19 hastalığında akciğer grafisinde bulgular tipik olarak alt lob ve periferal alanlarda baskınlık göstermektedir. Hastalığın erken dönem hafif hastalık döneminde akciğer grafisi tanısal olmayabilir. Hastalığın geç evresinde ve ciddi hastalık tablosunda ise bulgular bütün loblara dağılmış halde görülebilmektedir(125-127).

2.6.3.1.1 Brixia skoru:Brixia Skoru, COVID-19 hastalığının Toraks BT bulguları baz alınarak hazırlanan akciğer grafisi skorlama sistemidir. Skorlamanın ilk aşamasında her iki akciğer üç alana ayrılır. Üst alanlar akciğerlerin apexi ile aort kavsinin alt duvarı arasındaki alan, orta alan aort kavsinin alt duvarı ile sağ inferior pulmoner ven arası alan, alt alan ise sağ inferior pulmoner ven ile diyafragma arasında kalan alandır. Her alan kendi içinde parankim özelliğine göre 0-3 arasında puanlanır.

kciğer parankimi normal ise 0, interstisyel infiltrasyon varsa 1, intersitisyel infiltrasyonun baskın olup beraberinde alveolar infiltrasyon 2, alveolar infiltrasyon baskınlığı ile beraber intersitisyel infiltrasyon 3 olarak puanlandırılır. Her alan puanlandıktan sonra elde edilen sayıya Brixia Skoru denir. Bu skorun yüksekliğininhastanede COVID-19 hastalığı nedenli ölümler için öngörücü olduğu gösterilmiş ve hastanede ölenlerin taburcu olan kişilere göre yüksek skora sahip olduğu görülmüştür (127). Ayrıca hastalığın başlangıcında değerlendirilen akciğer

grafilerindeki yüksek skorun entübasyon ihtiyacıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).



Şekil 5: Her İki Akciğerin Alan Dağılımı (127)

2.6.3.2 Toraks bilgisayarlı tomografi: Birçok radyoloji grup ve dernekleri [(American College of Radiology (ACR), The Society of Thorasic Radiology (STR), The American Society of Emergenct Radiology (ASER)] Toraks BT'yi COVID-19 hastalığı tanısında kesin olarak önermektedir. COVID-19 hastalığı erken evresinde veya kliniği hafif olan kişilerde akciğer grafisinin sensitivitesi düşüktür. Toraks BT'nin COVID-19 hastalığı erken evresinde sensitivitesi yüksek olup laboratuar sonuçlarının yetersiz olduğu durumlarda tanıda kullanılması önerilmektedir (72, 73, 130, 131).

COVID-19 hastalığında görülen tipik Toraks BT bulguları;

- Buzlu cam infiltrasyonu: Hastalığın en erken döneminde ve hastalık evresinden bağımsız olarak görülen, altında akciğer damarsal yapıların

görülebildiği, yarı saydam şekilde görülen infiltrasyonlardır. Yuvarlak, periferal ve subplevral yerleşimlidir (132).

- Konsolidasyon: Akciğer parankimi ve damarlar görülmez, %44 buzlu cam opasiteleri ile, %24 tek başına görülürler. Konsolidasyon hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (133).
- Periferal retikülasyon: İnterlobular ve intralobüler septal kalınlaşmaya bağlı olarak oluşmaktadır. Uzamış hastalık döneminde görülmektedir (133)
- Kaldırım taşı manzarası: İnterlobuler septal kalınlaşma ve buzlu cam infiltrasyonun beraberliğinde görülmektedir. Alveolar ödem ve akut interstisyel inflamasyona bağlı oluşur. Hastalık ilerleyişinin bir göstergesidir (132).

Daha az görülen bulgular:

- Ters halo işareti: Merkezi buzlu cam opasite olup etrafı hilal şeklinde konsolidasyon ile çevrelenmesi sonucu görülmektedir. Konsolidasyonun ilerlemesi mi yoksa buzlu cam opasitesinin ilerlemesini mi gösterdiği tam kesin değildir. Sık görülmese de tipik bulgu olarak kabul edilmiştir (131,132,134).
- Hava hapsi bulgusu: 5 mm'den küçük buzlu cam opasitesi içinde görülen hipodens küçük alanlardır. Normal akciğer dokusunun patolojik genişlemesi veya konsolidasyonun rezolusyonunda görüldüğü düşünülmektedir (133).
- Hava yolu değişiklikleri: Buzlu cam alanlarında bronşların genişlemesi ve bronş duvarlarının inflamasyonu sonucu kalınlaşmasına bağlı oluşurmaktadır (132).
- Damarlarda belirginleşme: İnflamasyona bağlı olarak damar duvarlarında hasarlanma ve buna bağlı olarak damarların genişlemesi sonucu oluşmaktadır(132).
- Plevral ve subplevral anormallikler: Plevral kalınlaşma, subplevral çizgilenmeler,subplevral parankimal bantlar, düşük atenüasyonlu alan şeklinde görülmektedir (135).

Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, lenfadenopati, kistik değişiklikler, ve pnömotoraks nadir görülen ancak görülmesi muhtemel olan bulgulardır (125,133,136,137).

COVID-19 hastalığında görülen Toraks BT bulguları American College of Radiology (ACR) ve the Radiological Society of North America (RSNA)'ın yaptığı fikir birliği ile 4 kategoriye ayrılmıştır. Tablo 4'te COVID-19 hastalığında Toraks BT'de görülen bulguların sınıflandırılması ve yorumlanması gösterilmiştir (131).

Tablo 2: COVID-19 Hastalığında Toraks BT'de Görülen Bulguların Sınıflandırılması ve Yorumlanması(131)

COVID-19Sınıflama	**BT Bulguları**	**Yorumlama**
Tipik Bulgular	Buzlu cam opasite, kaldırım taşı patern	COVID-19 hastalığını düşündürmektedir.
	Periferal, bilateral, multilobar	COVID-19 hastalığı dışındaki viral pnömoniler, organize pnömoni, toksisite, bağ doku hastalıklarında da görülebilmektedir.
	Ters halo veya diğer organize pnömoni özellikleri	
Olası Bulgular	Tipik görünümün olmaması veya aşağıdakilerin varlığı:	Bu bulgular COVID-19 hastalığında görülebileceği gibi COVID hastalığı haricindeki enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda da görülebilmektedir.
	Periferal ve yuvarlak olmayan Buzlu cam opasite beraberinde konsolidasyon var/yok,	
	Tek taraflı tutulum	
	Az sayıda buzlu cam opasitesi	
Atipik Bulgular	Tipik ve olası bulguların olmaması ve aşağıdakilerin varlığı:	Alternatif tanılar düşünülmelidir.
	Lober veya segmental konsalidasyon	
	Sentrilobüler veya tomurcuklanmış ağaç nodülleri	
Negatif Bulgular	Herhangi bir bulgu yok	Pnömoni bulgusu yok

Semptom başlangıcından geçen süre ile radyolojik bulgular arasında bir bağlantı olduğu görülmüş olup bu süre dört aşamada incelenmiştir (134, 137, 138).

- Erken Dönem: Semptom başlangıcından sonraki dört günü içermektedir. İlk iki gün Toraks BT normal olabilmektedir. Bu dönemde daha çok buzlu cam paterni mevcuttur. Tek taraflı veya bilateral olup multifokaldir.
- Progresyon Dönemi (5-8.gün): Buzlu cam opasiteler hızla yayılım göstererek bilateral, diffüz ve multifokal dağılım göstermektedir. Bu dönemde kaldırım taşı patern ve konsolidasyon görülebilmektedir.
- Pik Dönemi (9-13.gün): Konsolidasyon bu dönemde baskın olarak görülen bulgudur. Hava bronkogramı, ters halo, kaldırım taşı patern de görülebilmektedir.
- Rezolüsyon Dönemi (>14. gün): Konsolidasyonlar subplevral distorsiyon ve bronşial dilatasyonlara sebep olarak buzlu cam opasitesileri dönüşmektedir. Subplevral parankimal bantlar ve subplevral çizgilenmeler görülebilmektedir. Bulguların değişimleri farklı zamanlarda olup bazıları ilerleme gösterirken bazıları ise gerileme göstermektedir(129,132,133).

Bazı hastalarda bronşial dilatasyonla beraber interlobular ve intralobular septal kalınlaşma ikinci haftadan itibaren artmaktadır. Bu bulgular intersitisyel hastalık göstergesi olup fibrozis gelişeceğini düşündürmektedir (125).

2.7 COVID-19 HİPERİNFLAMASYON SENDROMU

COVID-19 hastalığı asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan hastane yatışı gerektiren ciddi viral pnömonilere hatta ARDS ve ölüme sebep olmaktadır. Virüsün direkt zarar verici etkisinin yanında kontrolsüz inflamasyonun da COVID-19 hastalığının ciddiyetine katkı sağladığı bildirilmektedir (139). Ciddi klinik tabloya sahip hastalarda yüksek CRP, ferritin D-dimer ve NLO, artmış sitokin ve kemokin seviyeleri gösterilmiştir (108,109,140-143). SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'a benzer olarak SARS-CoV-2'nin de hiperinflamasyon yanıtına yol açtığı ve bu durumun hastalığın ciddiyetini artırdığı ve kişilerin ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir (140). Ağır Covid-19 kliniği olan hastalara bakıldığında yüksek inflamatuar belirteçler ile sitokin ve kemokin seviyelerinde artış görülmüştür (54).

COVID-19 hastalığının kontrolü, sınırlandırılması ve enfekte olan hücrelerin temizlenmesi için doğal ve edinsel bağışıklık, proinflamatuar sitokin salınımı ve CD4/CD8 T hücrelerinin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Virüsün sebep olduğu doku hasarı, makrofaj ve granülosit aşırı aktivasyonuna ve proinflamatuar sitokinlerde üretim artışına yol açmaktadir. Bunun sonucu olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik sendrom olarak da adlandırılan sitokin fırtınası gerçekleşir (140-144).

Sitokin fırtınasında proinflamatuar sitokinlerin (TNFα, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 IL-15 IL-18 IL-23, IL-27, Tip1 interferonlar) aşırı ve kontrolsüz salınımı, lokal başlayan inflamatuar hadisenin dolaşım yoluyla tüm vücuda yayılarak sistemik hale gelmesine neden olmaktadır (144,145). Sitokin fırtınasında ateş, ilerleyici solunum zorluğu, takipne, IL-6, CRP, ferritin ve diğer inflamatuar belirteçlerdeki yükseklik temel olarak görülen özelliklerdir (54,146). Klinik olarak ağır seyreden hastaların hastaneye yatış sırasında yüksek CRP, LDH, IL-6 ve ferritin seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (141,147).COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınasında tedavi için kesin veriler bulunmamaktadır. MAS'tan şüphe edilen hastalarda glukokortikoid ve antisitokin tedaviler uygulanmaktadır. COVID-19 hastalığında sitokin fırtınası düşündüren bulgular şunlardır (148):

- Dirençli ateş
- Yüksek CRP seviyesi ve bu yüksekliğin artmaya devam emesi
- Ferritin seviyesinde yükseklik ve bu yüksekliğin artmaya devam etmesi
- D-dimer yüksekliği
- Nötrofili, trombositopeni ve lenfopeni
- AST, ALT, LDH seviyelerinde yükselme
- Sekonder enfeksiyonun olmayışı (normal prokalsitonin seviyesi ve kültürlerde üreme olmaması)

2.8 YOĞUN BAKIM YATIŞ KRİTERLERİ

COVID-19 hastalığı farklı klinik özellik göstermekle birlikte şiddetli klinik tabloya sahip hastaların yakın takibi önerilmiş ve Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kılavuzda yoğun bakım yatış kriterleri şu şekilde belirlenmiştir(149):

- Dakika solunum sayısının otuz ve üzerinde olması
- Solunum güçlüğünün varlığı
- Nazal O_2 5lt/dk ve üstü desteğinde SPO_2<90 veya PaO_2<70 mmHg olması
- Laboratuar testlerinde, renal fonksiyon testlerinde, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bilinç bulanıklığı, trombosit sayısında düşüklük gibi organ disfonksiyonunun görülmesi, arter kan gazında hipokseminin görülmesi (PaO_2/FiO_2<300), laktat ölçümünün 4mm/L'nin üzerinde olması, troponin yüksekliği
- Aritminin varlığı
- Radyolojik görüntülemede iki taraflı veya multilober infiltrasyonların olması
- Hastanın hipotansif olması (sistolik kan basıncı< 90mmHg, veya ölçülen sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşüş olması veya ortalama arter basıncı < 65 mmHg)
- Cilt dolaşım kusuru bulgularının varlığı
- Hastanın immünsupresif hastalığının olması
- Komorbiditelerin olması

2.9 POST-COVID SENDROM VEYA UZAMIŞ COVID-19

COVID-19 pandemisinin devam etmesiyle birlikte hastalığın akut dönemi haricinde devam eden multiorgan semptomlarının ve komplikasyonlarının olduğu görülmüştür. Hastalar tarafından kronik öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı kognitif bozukluk ve ekstremite güçsüzlüğü gibi semptomların devam ettiği bildirilmiştir. Uzamış COVID-19 veya Post-COVID sendromu, devam eden semptom ve klinik özellikler için tanımlanmış olup gittikçe büyüyen sağlık sorunu haline gelmektedir. (150). Kasım 2020'de UK Government's Office for National Statistics kurumunun anket çalışmasında RT-PCR testi pozitif olan beş kişiden birinin şikayetlerinin beş hafta ve üzerinde sürdüğü, on hastadan birinin ise on iki haftadan uzun sürdüğü gösterilmiştir. Hastalara ve klinisyenlere uzun dönemde COVID-19 hastalığının sekellerinin anlaşılması ve yönetimine yardımcı olması için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duyulmuştur (151). Aralık 2020'de yayınlanan rehber ile klinisyenlere COVID-19 hastalığının uzamış dönem etkilerinin yönetilmesi ve hastaların bakımı

açısından kolaylık sağlanması amaçlanmıştır. Bu rehbere göre iki tanımlama yapılmıştır (150).

1) Devam eden semptomatik COVID-19 hastalığı:Akut semptom başlangıcından sonra 4-12 hafta arasında semptomların devam etmesi.
2) Post-COVID sendromu: Akut semptom başlangıcından 12 haftadan uzun semptomların devam etmesi veya yeni semptomların gelişmesi ve bu semptomları açıklayacak alternatif tanıların olmaması.

Rehber aynı zamanda dört haftadan uzun süren semptomları olan kişilerden tetkik olarak tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi, CRP, egzersiz tolerans testi (nefes darlığı seviyesinin, kalp hızı ve oksijen saturasyonunun kayıt edilmesi)'ni önermiştir. Ayrıca akut enfeksiyon sonrası on ikinci haftada solunumsal şikayetleri devam eden hastalardan akciğer grafisi çekilmesini önermektedir (9).

Post-COVID sendromu patofizyolojisinde üç mekanizmadan söz edilmektedir(152-155):

1) Virüs spesifik patofizyolojik özellikler
2) Akut enfeksiyona yanıt olarak oluşan inflamatuar hasar ve anormal immün yanıt
3) Beklenen kritik hastalık sekeli (yoğun bakım sonrası sendrom)

Son madde kritik hastalık sonrası yeni veya kötüleşen fiziksel kognitif psikiyatrik anormallikleri içermektedir. Yoğun bakım sonrası sendromunun patofizyolojisi multifaktörüyel olup kritik hastalık sırasında olan mikrovasküler iskemi ve hasar, immobilite, ve metabolik değişikliklere bağlanmıştır(152,156,166). En sık görülen Post-COVID sendrom semptomları halsizlik, baş ağrısı, dikkat eksikliği, saç dökülmesi, dispne, miyalji ve artralji olarak raporlanmıştır (153).Bunlar dışında çeşitli organ ve sistemleri etkileyen çok çeşitli semptomlar da tanımlanmış olup Post-COVID sendromunun ciddiyetine göre tekrar hastane yatışlarının olduğu rapor edilmiştir. Post-COVID sendromu olan hastaların birçoğunda kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, obezite, kanser, kronik renal yetmezlik gibi komorbidite mevcuttur (159-161).

COVID-19 hastalığının akut dönemini kritik hastalık düzeyinde geçirenlerde (yoğun bakım yatışının olması, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması) hastalık sonrası dönemde mevcut semptomların daha uzun sürdüğü (dispne, halsizlik, kas ağrısı, post travmatik stres sendromu), sağlık ilişkili yaşam kalite skorunda düşüklük, pulmoner fonksiyon anormallikleri ve radyolojik anormallikler olduğu gösterilmiştir (161).

2.9.1 Pulmoner Sekel

COVID-19 hastalığında görülen solunumsal semptomların dispneden (oksijen bağlımlı veya değil) zor mekanik ventilatör weaning ve fibrotik akciğer hasarına kadar değişik şekillerde olduğu saptanmıştır. Dispne akut COVID-19 hastalığı sonrası %42-66 oranında görülen semptomdur (162-164). Azalmış difüzyon kapasitesi Post-COVID sendromunda sık görülmektedir. Bu azalmanın akut hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğu, SARS, MERS ve H1N1 influenzadan iyileşen hastalarda yapılan çalışmalarla da tutarlı olduğu gösterilmiştir (161,166). Daha az olarak hastane yatışı olan ve ARDS hikayesi olup iyileşen hastalarda 3.ve 6.ayda restriktif akciğer paterni gelişimi gösterilen çalışmalar mevcuttur (161,167).

Hastaların taburcu olduktan sonra 3. ay kontrollerinde çekilen Toraks BT'lerinde fibrotik değişiklikler, hafif-orta klinik tabloya sahip olanların %25'inde, ciddi klinik tabloya sahip olanların %65'inde görülmüştür (167). Ağır COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde kalıcı radyolojik pulmoner anormallik (pulmoner fibrozis gibi) açısından daha yüksek riske sahip olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (161,168).

Beş akciğer dokusunun incelendiği çalışmada (iki doku otopsiden elde edilmiş, üç doku transplant yapılan hastalardan alınmış), aktif enfeksiyon rezolüsyon döneminde akciğer fibrozisinin hızlanmış olduğu gösterilmiştir (169,171). Hastaneden taburcu olan hastalar için British Thorasic Society tarafından ilk 3 ay takiplerini içeren bir algoritma oluşturulmuştur, Bu algoritmada 12. hafta kontrolünde hastaların klinik değerlendirilmesi ve akciğer grafisi, hastanın durumuna göre pulmoner BT angiografi, yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), 6- dakika yürüme testi (6-DYT), solunum fonksiyon testi (SFT), balgam kültürü, ekokardiyogram

yapılması veya kontrolden çıkarılması önerilmektedir (171,172). Yoğun bakım gerektiren ciddi COVID-19 hastalığı geçirenler, yaşlı hastalar ve çoklu komorbiditeye sahip hastalar için taburculuk sonrası erken kontrol (4-6.hafta) önerilmektedir (170).

2.9.2 Hematolojik Sekel

Post-COVID sendromunda tromboembolik olaylar <%5 olarak bildirilmiştir (173). Risk faktörü olan kişilerde (immobilite, devam eden D-dimer yüksekliği, kanser) risk-yarar oranına göre direk oral antikoagülan veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile trombofilaksi uygulanması önerilmektedir(172,174).

2.9.3 Kardiyovasküler Sekel

COVID-19 hastalığı geçirenlerin altmış günlük takiplerinde yaklaşık %20'sinde çarpıntı olduğu saptanmıştır. Post-COVID sendromu 6.ay takibi yapılan hastalarda çarpıntı %9, göğüs ağrısı %5 oranında görülmüştür (161,162,175,176). Uzun dönem sekel olarak aritmiler, taşikardi, otonomik disfonksiyon, kardiyometabolik yaşlanma, miyokardiyal fibrozis görülebileceği bildirilmiştir (170,178-180).

2.9.4 Nöropsikiyatrik Sekel

Halsizlik, miyalji, baş ağrısı, disotonomi ve kognitif disfonksiyon semptomları devam edebilmektedir. COVID-19 hastalığı geçiren hastalarda uyku bozukluğu, aksiyete, depresyon %30-40 oranında görülmektedir (181-183). Tat ve koku kaybı diğer semptomlar geçse bile devam edip 6 ay takibi yapılan hastalarda on kişiden 1'inde görülmüştür (161,162,165,168).

2.9.5 Renal Sekel

COVID-19 hastalığının akut enfeksiyon döneminde hastane yatışı olan kişilerin %5 inde, ciddi kliniğe sahip olan hastaların %20-31'inde renal replasman tedavisi gerektiren akur renal hasar oluşmuştur (184,185). Renal replasman tedavisi alan hastaların %27-64'ünün 1.aylarında diyaliz bağımlı olmadıkları görülmüştür

(186-188). COVID-19 hastalığı sonrası 6.ay kontrolü yapılan hastaların %35'inde eGFR azalmış olarak saptanmıştır (161).

2.9.6 Endokrin Sekel

COVID-19 hastalığı semptomlarının düzelmesinde haftalar veya aylar sonra bilinen diyabetes mellitusu olmayan hastalarda diyabetik ketoasidoz tablosu görülmüştür (189). Enfeksiyon sonrasında ne kadar süre için diyabetik ketoasidoza yatkınlık oluşturacağı veya mevcut diyabet mellitus için ciddiyet yaratacağı bilinmemektedir (190,191). Benzer olarak tirotoksikoz tablosu ile ortaya çıkan subakut tiroidit solunumsal semptomların düzelmesinden haftalar sonra görülebilmektedir (192,193). COVID-19 hastalığının tiroit otoimmunitesini aktifleştirerek Graves hastalığı veya Haşimato tiroidit tablosuna neden olduğu düşünülmektedir (194).

2.9.7 Gastrointestinal Sekel

COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde önemli bir gastrointestinal veya hepatobiliyer sekel rapor edilmemiştir (168).

2.9.8 Dermatolojik Sekel

6. ay takipleri yapılan hastalarda dermatalojik olarak baskın olan şikayetin saç kaybı olduğu saptanmış olup hastaların yaklaşık %20 sinde görülmüştür .Saç dökülmesinin viral enfeksiyona veya bunu sebep olduğu stres yanıta bağlı olduğu düşünülmektedir (161,166).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA KURGUSU

İleriye dönük gözlemsel kesitsel çalışmada COVID-19 hastalığına bağlı akut solunum yetmezliği tanısıyla yoğun bakımda takip edilip taburcu olan hastalarda uzun dönem pulmoner sekel/durum değerlendirilmesi yapıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komitesi'nde 13.05.2020 tarihinde kabul edilen "Covid-19 Tanısıyla Takip Edilecek Poliklinik Hastalarında İstenilecek Tetkikler" kullanıldı.

3.2 ÇALIŞMA DÖNEMİ

COVID-19 hastalığı tanısıyla solunumsal yoğun bakımda tedavi edilip taburcu olan hastalar, 1 Ağustos 2020 – 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Polikliniği'nde kontrolleri yapılan hastalar çalışmaya alındı.

3.3 HASTALAR

COVID-19 hastalığı tanısıyla solunumsal yoğun bakımda tedavi edilip taburcu olan hastalar, hastaneden taburcu oldukları tarihten itibaren 1. 3. ve 6. ay olmak üzere üç kez kontrole çağırıldı. Takiplerinde ek işlem yapılmayıp mevcut poliklinik muayenesindeki semptomları, demografik özellikleri, tanıları ve istenen tetkik sonuçları değerlendirildi. Bu değerlendirme doğrultusunda hastalar gerekli hallerde diğer branşlar ile konsülte edildi. Hastalara çalışma hakkında yapılacak testler ve takip süresiyle ilgili bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

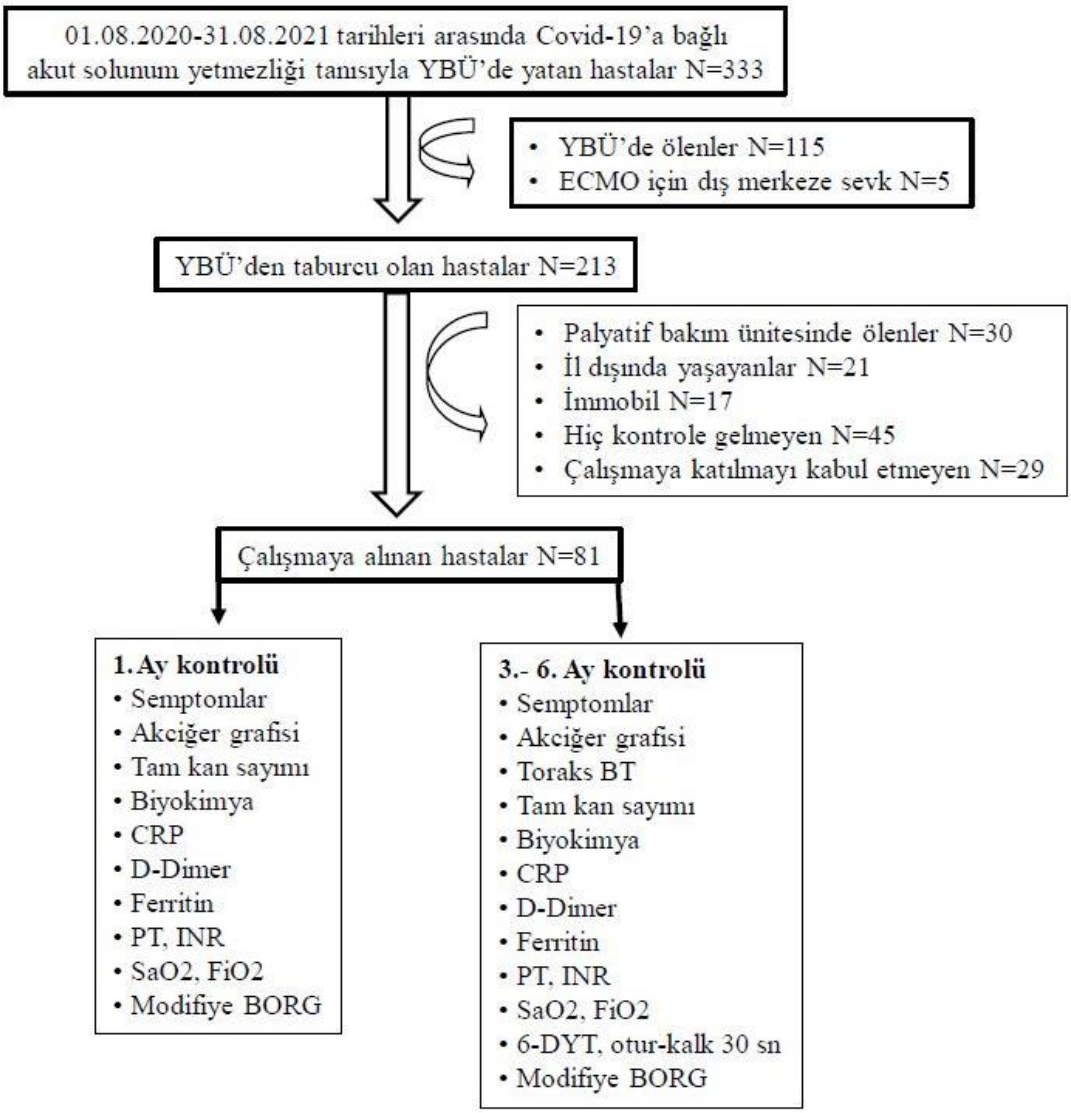
Dahil edilme kriterleri:

- COVID-19 hastalığı tanısıyla yoğun bakımda tedavi edilip taburcu olan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri:

- COVID-19 hastalığı tanısıyla yoğunbakım ünitesine alınıp yoğunbakım ünitesi takipleri esnasında ölen hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Hastaların, demografik özellikleri, tanı anındaki semptomları, sigara öyküsü, ek hastalıkları, PCR test sonuçları, radyolojik görüntüleri (akciğer grafisi, Toraks BT), yoğun bakım ünitesi yatış süreleri, yoğun bakım ünitesine yatış günündeki kan tetkikleri (hemogram, biyokimya, koagülasyon, kardiyak belirteçler), APACHE II skoru, Charlson komorbidite indeksi ve yatış sırasında uygulanan tedaviler ve oksijen desteği, taburculuk sonrasında verilen medikal tedavi ve ventilasyon desteği ve radyolojik görüntüleri hastane veri sistemi ve yoğunbakım ünitesi kayıtlarından elde edildi. Hastaların yoğun bakıma yatış ve taburculuk günlerindeki akciğer grafileri tutulan akciğer zonları, zon sayısı, Toraks BT leri bulgulara göre tipik (bilateral buzlu cam), olası, atipik (lober konsolidasyon, nodül, kavite, plevral effüzyon) ve normal olarak gruplandırıldı. Şekil 6'da çalışmanın akış şeması gösterilmiştir.



Şekil 6: Çalışmanın Akış Şeması

3.4 DEĞERLENDİRME / HASTA TAKİPLERİ

1.ay poliklinik kontrol: Çalışmaya katılan hastaların 1.ay kontrollerinde semptom ve oksijen desteği sorgulama, saturasyon ölçümü, Modifiye BORG dispne skalası, akciğer grafisi, biyokimya testleri (glukoz, üre, kreatin, AST, ALT, ALP, GGT, ferritin, CRP, LDH), koagülasyon testler (D-dimer, PT, INR), hemogram testleri yapıldı.

3.ay poliklinik kontrol: 1.ay poliklinik kontrolünde yapılanlara ek olarak alan testleri (6-DYT ve otur-kalk testi), solunum fonksiyon testleri ile akciğer grafisinde düzelme olmayanhastalardan Toraks BT istendi.

6.ay poliklinik kontrol: 3.ay poliklinik kontrolünde yapılanlara ek olarak Toraks BT çekildi. Hastalara tanı anında çekilen akciğer grafisi / Toraks BT ile kontrol akciğer grafisi ve /veya Toraks BT ile kıyaslanarak radyolojik sekel, SFT, Modifiye BORG skalası, 6-DYT ve otur kalk testi ile akciğer fonksiyonları değerlendirildi.

3.5 KULLANILAN TESTLER

3.5.1 Modifiye BORG Dispne Skalası

Modifiye Borg Skalası 1970 yılında Borg tarafından fiziksel egzersiz sırasında harcanan çabanın ölçülmesi amacıyla geliştirilen, uygulanması kolay bir skala olup sıklıkla efor dispne şiddetini ve istirahat dispne şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Dispne şiddetinin derecesi on madde olarak tanımlanmıştır (195,196). Hastalar her poliklinik kontrolünde bu skala ile değerlendirildi.



Şekil 7: Modifiye Borg Skalası (195)

3.5.2 Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi, hastaların kendi hızlarında altı dakika süre boyunca, uzunluğu belli düz parkurda yürüdükleri bir yürüme kapasitesi testidir. Hastaların

belirtilen süre boyunca yürüyebildikleri kadar çok yürümeleri gerekmektedir. Test sırasında hastayı yönlendirmek amacıyla standart ve kolay anlaşılan cümleler kullanılmaktadır. 6-DYT, testin uygulanışı sırasındaki değişikliklere oldukça duyarlı bir parametre olması nedeni ile testler aynı kişi tarafından aynı parkurda yapıldı (197,198). Test öncesi hastaya yapılacak olan işlem hakkında detaylı bilgi verildi. Test öncesi ve sonrası vital bulgular ve Modifiye BORG dispne skorları kaydedildi. Patolojik ölçüm durumunda (kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, taşiaritmi, desatürasyon varlığı) test yapılmadı. Test yapılabilen hastaların test süresinde pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu ve nabız takibi yapıldı. Süre sonunda hastaların yürüdükleri mesafe kaydedilerek beklenen yürüme mesafesi hesaplandı.

3.5.3 Otuz Saniye Otur-Kalk Testi

Otuz saniye otur-kalk testi otuz saniye uygulanan, hastanın oturup kalkma aktivitesini, bacak kuvvetinive dinamik balansını değerlendiren bir testtir. Hastaya yapılacak test hakkında bilgi verildi. Hastanın pozisyonu sandalyenin orta kısmında sırtı dik, ayaklarını yerde ve kolları göğsü önünde çapraz olacak (sağ el sol omuz, sol el sağ omuz üzerinde) şekilde ayarlandı. Bu pozisyonda 30 sn süresince yapabildiği kadar tam kalkış yaptı, yapmış olduğu tam kalkış sayısı hastanın skoru belirlendi. Tam kalkış sayısının ondan az olması alt extremite güçsüzlüğünü göstermektedir (199). Hastaların test öncesi ve test sonrası vital değerleri, Modifiye BORG dispne skorları kaydedildi.

3.6 İSTATİKSEL İNCELEME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri, sayısal değerler (yaş, hastane gün gibi) normal dağılıyorsa ortalama ve standart sapma (SS) ile gösterildi; normal dağılmayanlar ortanca ve %25-%75 olarak gösterildi. Cinsiyet, ek hastalık gibi dikotom değerler sayı ve % olarak gösterildi. Hastaların yoğum bakım yatış, 1., 3. ve 6. Ay kontrol verileri değerlendirildi. Verilerin sayısal değerleri normal dağılıyorsa Student T testi ile ortalama (SS) sapma yazılarak, normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi ile ortanca (%25-%75) yazılarak karşılaştırılması planlandı. Yoğun bakım ünitesine yatış, 1., 3. ve 6. ay

kontrol semptom verileri için Cochran analizi, radyolojik veriler için tanımlayıcı analiz yapıldı.

3.7 HEDEFLENEN ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE İSTATİSTİKSEL GÜÇ

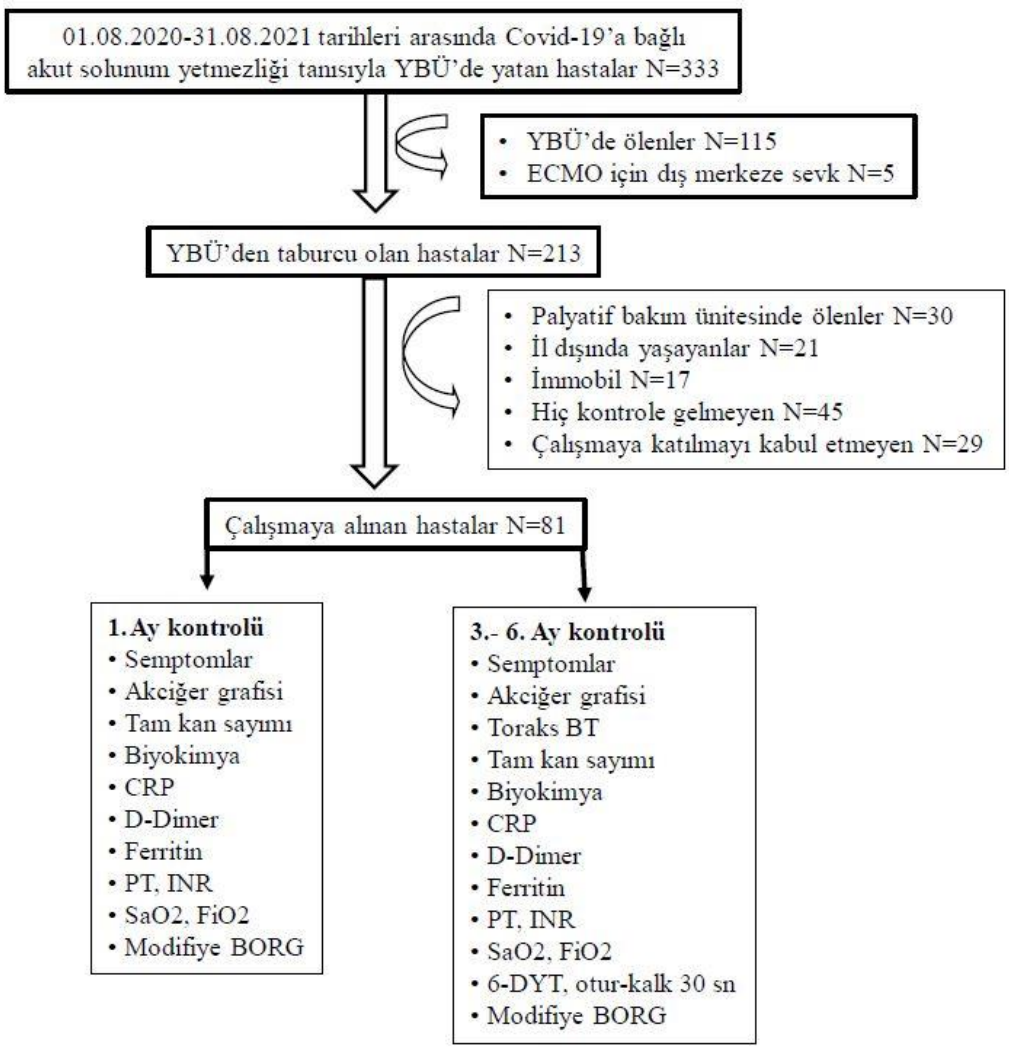
Örneklem büyüklüğü, power analizi ile çalışmanın gücü %80 olması için minimum 62 örnek olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı yeterlidir.

3.8 ÇALIŞMA ONAYI

Çalışmanın onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 18.06.2020 tarih ve 116.217.089 protokol kodlu kararı ile onay alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi tez konusu onamı 17.05.2021 tarih ve 32955 sayılı akademik kurul kararına istinaden onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'ne 1 Ağustos 2020 – 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeni ile yatan toplam 333 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gönüllü olan 81 olgu alındı. Olguların taburculuk sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrolleri yapıldı. Çalışmanın akış şeması Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Çalışmanın Akış Şeması

81 olgunun 60'ı (%74) erkek olup, ortanca yaş 49 (43-61) idi. 47 (%58) olgu hiç sigara içmemiş iken olguların 12'si (%15) aktif sigara içicisiydi. Olguların VKİ ortalaması 27±4 kg/m² idi. Olguların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 52(%64) sinde en az bir ek hastalık mevcut idi. 52 (%64) olguda en az bir eşlik eden hastalık olup, en sık hipertansiyon, diabetes mellitus ve astım eşlik etmekteydi. Olguların yatış döneminde en sık görülen semptomlarının, nefes darlığı (%69), öksürük (%42), ateş (%47) ve halsizlik (%37) olduğu görüldü. Demografik özellikler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Yoğun Bakım Ünitesinde 01.08-2020-31.08.2021 Tarihleri Arasında COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yatan Olguların Demografik Özellikleri (n=81)

Yaş (yıl),ortanca (Ç1-Ç3)	49(43-61)
Cinsiyet, erkek, n (%)	60 (74)
VKİ, (kg/m²), ortalama±SS	27±4
Sigara, n (%) • İçmemiş • İçiyor • Bırakmış	 47 (58) 12 (15) 22 (27)
Ek hastalık varlığı*, n (%) • Hipertansiyon • Diabetes mellitus • Astım • Koroner arter hastalığı • KOAH • Kanser	52 (64) 30 (37) 24 (30) 11 (14) 6 (7) 3 (4) 2 (3)
Yatış semptomları, n (%) • Nefes darlığı • Öksürük • Ateş • Halsizlik • Kas-eklem ağrısı • Mide bulantısı • Göğüs ağrısı	 56 (69) 42 (52) 38 (47) 30 (37) 8 (10) 5 (6) 4 (5)
*Birden fazla ek hastalığı bulunan olgu mevcuttur. Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri, VKİ: Vücut kitle indeksi, APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	

Olguların yoğun bakım yatış verileri değerlendirildiğinde, yoğun bakım yatış ağrılığını gösteren APACHE II skor ortalaması 13, Charlson komorbidite ortancası 2 bulundu. 81 olgunun %89'unun yoğun bakıma yatış RT-PCR testi pozitif idi. Olguların %32'sinde ARDS, %33'ünde sepsis kliniği mevcuttu. Solunum yetmezliği

tedavileri incelendiğinde; olguların 74'ünün nazal kanül oksijen, 37'sinin rezervuarlı maske oksijen, 24'ünün maske oksijen, 6'sınınYANK, 10'unun NIV ve 6'sının IMV ile takip edildiği saptandı. Olguların büyük çoğunluğuna medikal tedavi olarak antibiyotik, antikoagülan, favipiravir, ve metil prednizolon uygulandığı görüldü. %9 olguya sitokin filtrasyonu, %12 olguya prone pozisyonu uygulanmıştı. Olguların yoğun bakım yatış verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Yoğun Bakım Ünitesinde 01.08-2020-31.08.2021 Tarihleri Arasında COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yatan Olguların Yoğun Bakım Verileri (n=81)

APACHE II, ortalama±SS	13±4
Charlson komorbidite indeksi, ortanca (Ç1-Ç3)	2 (1-3)
Yatış RT-PCR, n (%) Negatif Pozitif	 9 (11) 72 (89)
ARDS, n (%)	26 (32)
Sepsis, n (%)	27 (33)
YBÜ Tedavileri, n (%) • IMV • NIV • YANK • Rezervuarlı maske oksijen • Maske oksijen • Nazal kanül	 6 (7) 10 (12) 6 (7) 37 (45) 24 (30) 74 (91)
Medikal tedaviler, n (%) • Antibiyotik • Antikoagülan • Favipiravir • Metilprednizolon • Tosilizumab • Plaquenil • Afarez immün plazma • Azitromisin • Oseltamir • Anakinra	 80 (99) 77 (95) 76 (94) 73 (90) 17 (21) 16 (20) 16 (20) 7 (9) 4 (5) 3 (4)
Sitokin filtrasyonu, n (%)	7 (9)
Prone pozisyon, n (%)	10 (12)
Kültürde üreme, n (%)	4 (5)
YBÜ yatış süresi, ortanca (Ç1-Ç3)	9 (5-14)
Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri, APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation, RT-PCR: Reverse transcripsiyon-polimerase chain reaction / Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu,ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NIV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, YANK: Yüksek akım nazal kanül,	

Olguların yoğun bakım ünitesine yatış laboratuar parametreleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yatış Laboratuar Parametreleri (n=81)

Lökosit, 10^9/L,ortanca (Ç1-Ç3)	9.20 (6.50-12.10)
Hemoglobin, g/dL, ortalama±SS	13±2
Trombosit, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	248 (194-320)
Nötrofil, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	7.87 (5.25-10.61)
Lenfosit, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	0.75 (0.45-1.05)
NLO, ortanca (Ç1-Ç3)	10.38 (6.24-16.50)
Eozinofil, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	0.00 (0.00-0.10)
Eozinofil, %, ortanca (Ç1-Ç3)	0.01 (0.00-0.10)
Glukoz, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	139 (117-204)
Üre, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	38 (28-50)
Kreatinin, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	0.76 (0.65-0.88)
AST, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	47 (32-63)
ALT, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	41 (29-60)
ALP, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	67 (55-79)
GGT, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	51 (31-96)
LDH, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	395 (310-537)
CRP, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	77 (44-159)
Prokalsitonin, ng/mL, ortanca (Ç1-Ç3)	0.120 (0.060-0.240)
Troponin, ng/mL, ortanca (Ç1-Ç3)	1 (0-6)
Ferritin, ng/mL, ortanca (Ç1-Ç3)	679 (326-1257)
D-Dimer, mg/L, ortanca (Ç1-Ç3)	0.82 (0.55-1.47)
INR, ortanca (Ç1-Ç3)	1.06 (0.99-1.16)
Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, AST:Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotrasferaz, ALP:Alkalen fosfotaz, CRP: C-reaktif protein	

Olguların yoğun bakım ünitesine yatış günündeki radyolojik görüntülemeleri incelendiğinde akciğer grafilerinin 75 (%93)'ünde bilateral, 6(%7)'sında unilateral tutulum saptandı. Toraks BT bulguları American College of Radiology (ACR) ve The Radiological Society of North America (RSNA) sınıflamasına göre hastaların 54 (%68)'ünde tipik olup, buzlu cam yerleşimi değerlendirildiğinde 41(%51)'inde santral+periferik, 38(%47)'sinde periferik ve 2(%3) sinde santral olduğu görüldü.

Tablo 6'da radyolojik görüntüleme özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 6: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Radyolojik Özellikleri (n=81)

Akciğer Grafisi Tutulumu, n (%)	
• Unilateral	6 (7)
• Bilateral	75 (93)
Akciğer Grafisi Yerleşim, n (%)	
• Sağ	5 (6)
• Sol	1 (1)
• Bilateral	75 (93)
Akciğer Grafisi Tutulan Alan, n (%)	
• Sağ - sol üst, orta, alt alan	37 (46)
• Sağ - sol orta, alt alan	14 (17)
• Sağ - sol alt alan	6 (7)
• Diğer	24 (30)
Toraks BT Sınıflama*, n (%)	
• Normal	3 (4)
• Tipik	54 (68)
• Olası	7 (9)
• Atipik	4 (5)
Toraks BT Yerleşim, n (%)	
• Santral	2 (3)
• Periferik	38 (47)
• Santral+Periferik	41 (51)
*American College of Radiology (ACR) ve The Radiological Society of North America (RSNA) göre Kısaltmalar: BT: Bilgisayarlı tomografi	

Tablo 7'de olguların taburculuk verileri incelenmiştir. Buna göre taburculuk günündeki SaO_2 ortalaması %95, ortanca FiO_2 %28 olarak saptandı. Hastaların yarısı göğüs hastalıkları servisine taburcu edilirken %42'sinin eve taburcu edildiği görüldü. %40 hasta taburcu olurken uzun süreli oksijen tedavisi düzenlendi. Taburculuk sonrası hastaların 31'ine metilprednizolon+DMAH, 25'ine deksametazaon+DMAH, 9'una DMAH tedavisi verildi. Olguların 44 (%54)'ünün taburculuk anında RT-PCR testleri negatif idi.

Tablo 7: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Verileri (n=81)

SaO_2 %, ortalama±SS	95±2
FiO2, ortanca (Ç1-Ç3)	28 (21-40)
Taburculuk yeri, n (%) • Göğüs Hastalıkları servisi • Ev • Palyatif Bakım Ünitesi	 45 (56) 34 (42) 2 (2)
Taburculuk tedavileri, n (%) • Metilprednizolon+DMAH • Deksametazon+DMAH • DMAH • Metilprednizolon • Deksamatazon	 31 (38) 25 (31) 9 (11) 5 (6) 3 (4)
USOT, n (%)	32 (40)
RT-PCR negatif, n (%)	44 (54)
Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri, SaO_2: Oksijen satürasyonu, FiO2: Fraksiyone oksijen, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, RT-PCR: Reverse transcripsiyon-polimerase chain reaction / Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu	

Olguların 1. 3. ve 6. ay poliklinik kontrollerindeki şikayetleri ve laboratuar verileri incelendiğinde 1.ay kontrolüne gelen 81 olgunun 54 (%67)'sinin, 3. ay kontrolüne gelen 80 olgunun 45 (%56)'inin aktif şikayeti vardı, en sık görülen şikayet nefes darlığı, öksürük ve halsizlik/yorgunluk idi. 6.ay kontrolüne gelen 66 olgunun 30(%45) unun şikayeti vardı, en sık görülen şikayet nefes darlığı, öksürük ve kas ağrısı idi. Tablo 8'de Covid-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen olguların taburculuk sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol şikâyet ve laboratuar verileri özetlenmiştir.

Tablo 8: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Şikâyet ve Laboratuar Verileri

	1.ay (n=81)	**3.ay (n=80)**	**6.ay (n=66)**
Şikâyet, n (%)	54 (67)	45 (56)	30 (45)
• Nefes darlığı	17 (21)	19 (23)	10 (15)
• Öksürük	9 (11)	5 (6)	3 (5)
• Göğüs ağrısı	8 (10)	3 (4)	4 (6)
• Halsizlik/yorgunluk	16 (20)	12 (15)	6 (9)
• Kas ağrısı	5 (6)	3 (4)	9 (13)
• Saç dökülmesi	2 (2)	4 (5)	2 (3)
• Uyuşukluk hissi	5 (6)	6 (7)	2 (3
• Çarpıntı	3 (4)	1 (1)	1 (1)
• Baş dönmesi	2 (3)	1 (1)	0 (0)
• Terleme	3 (4)	3 (4)	1 (1)
Laboratuar verileri			
• Lökosit, 10^9/L,ortanca (Ç1-Ç3)	7.60 (6.20-9.35)	7.11 (6.13-7.95)	7.00(6.24-8.42)
• Hemoglobin, g/dL, ortalama±SS	13.5±1.6	14.4±1.8	14.3±1.7
• Trombosit, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	270 (207-317)	256(218-317.5)	240(202-283)
• Nötrofil, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	4.13 (3.31-5.39)	3.72(2.92-4.82)	4.03(3.03-4.76)
• Lenfosit, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	2.10 (1.70-2.89)	2.33(1.95-2.86)	2.41(1.88-2.89)
• NLO, ortanca (Ç1-Ç3)	1.80 (1.38-2.78)	1.59(1.17-2.07)	1.64(1.16-2.21)
• Eozinofil, 10^9/L, ortanca (Ç1-Ç3)	1.10 (0.60-1.80)	1.30(0.8-19.5)	1.50(0.9-2.40)
• Eozinofil, %, ortanca (Ç1-Ç3)	1.50 (0.90-2.50)	2.22(1.5-3.3)	2.20(1.20-3.50)
• Glukoz, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	107 (93-121)	110(98-132)	110(97-131)
• Üre, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	30 (23-39)	29(26-34)	32(27-38)
• Kreatinin, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	0.74 (0.64-0.87)	0.8(0.7-0.9)	0.85(0.74-0.99)
• AST, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	21 (16-30)	17(15-21)	18(15-24)
• ALT, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	35 (20-55)	18(14-29)	18(15-29)
• ALP, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	70 (58-86)	72(59-86)	72(61-89)
• GGT, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	39 (24-72)	23(17-32)	23(17-33)
• LDH, U/L, ortanca (Ç1-Ç3)	232 (208-286)	191(174-212)	187(168-209)
• CRP, mg/dL, ortanca (Ç1-Ç3)	3.8 (3.0-8.5)	3.0(1.7-4.9)	3.1(1.8-5.7)
• Ferritin, ng/mL, ortanca (Ç1-Ç3)	188 (83-382)	59(27-123)	69(38-119)
• D-Dimer, mg/L, ortanca (Ç1-Ç3)	0.42 (0.25-0.70)	0.28(0.19-0.48)	0.25(0.19-0.42)
• INR, ortanca (Ç1-Ç3)	0.96 (0.91-1.02)	0.98(0.97-0-98)	0.98(0.97-0.98)

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, AST:Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotrasferaz, ALP:Alkalen fosfotaz, CRP: C-reaktif protein

Olgularımızın 1. 3. ve 6.ay kontrollerinde yapılan radyolojik görüntülemeleri incelenmesi Tablo 9'da gösterilmiştir. 1. Ay kontrolde olguların tümüne PA akciğer grafisi çekilmiş olup, mevcut şikayet ve çekilen PA akciğer grafisine göre de bazı olgulara Toraks BT çekildi. Olguların 21 (%26)'inin akciğer grafisi normal olup 16 (%19)'sında unilateral, 44(%55)'ünde bilateral tutulum görüldü. 1.ay kontrolünde 6 olguya Toraks BT çekildi. Çekilen Toraks BT'lerin 4 (%68)'ünde buzlu cam infiltrasyonu, 1 (%17)'inde fibrozis ve 1 (%17) 'inde bant atelektazi saptandı.

3. ay kontrolde olguların tümüne PA akciğer grafisi çekilmiş olup, mevcut şikayet ve çekilen PA akciğer grafisine göre de bazı olgulara Toraks BT çekildi. Olguların 44 (%55)'inin akciğer grafisi normal olup 15 (%19)'sında unilateral, 21 (%36)'ünde bilateral tutulum görüldü. 3.ay kontrolünde 5 olguya Toraks BT çekildi. Çekilen Toraks BT'lerin 2 (%40)'sinde buzlu cam infiltrasyonu ve 3 (%60)'ünde band atelektazi görüldü.

6. ay kontrolde olguların tümüne PA akciğer grafisi çekilmiş olup, mevcut şikayet ve çekilen PA akciğer grafisine göre de bazı olgulara Toraks BT çekildi. Olguların 51 (%76)'inin akciğer grafisi normal olup 11 (%16)'sında unilateral, 4 (%8)'ünde bilateral tutulum görüldü. 6.ay kontrolünde 26 olguya Toraks BT çekildi. Çekilen Toraks BT'lerin 7 (%28)'sinde buzlu cam infiltrasyonu, 4 (%16)'sında fibrozis, 2 (%8)'ünde band atelektazi ve 8 (%32)'sinde fibrotik bant görüldü. %12 olgunun Toraks BT'leri normal idi.

Tablo 9: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Radyolojik Özellikleri

	1.ay (n=81)	**3.ay (n=80)**	**6.ay (n=66)**
Akciğer grafisi tutulumu, n (%)			
• Normal	21 (26)	44 (55)	51 (76)
• Unilateral	16 (19)	15 (19)	11 (16)
• Bilateral	44 (55)	21 (36)	4 (8)
Akciğer grafisi yerleşim, n (%)			
• Sağ	12 (19)	14 (39)	10 (63)
• Sol	5 (9)	1 (3)	1 (6)
• Bilateral	43 (72)	21 (58)	4 (31)
Akciğer Grafisi Tutulan Alan, n (%)			
• Sağ - sol üst, orta, alt alan	0	0	0
• Sağ - sol orta, alt alan	9 (16)	2 (3)	0
• Sağ - sol alt alan	16 (28)	17 (47)	4 (25)
• Diğer	18 (22)	13 (16)	8 (12)
Toraks BT Bulguları, n (%)	n=6	n=5	n=26
• Buzlu cam	4 (68)	2 (40)	7 (28)
• Fibrozis	1 (17)	0	4 (16)
• Band atelektazi	1 (17)	3 (60)	2 (8)
• Mozaik patern	0	0	1 (4)
• Fibrotik bant	0	0	8 (32)
• Normal	0	0	3 (12)
Kısaltmalar: BT: Bilgisayarlı tomografi			

Olguların 1.ay kontrollerinde ortalama oksijen satürasyonu %97, ortalama FiO_2=%22, ortanca Modifiye BORG skoru 1, USOT kullanan olgu sayısı 28 (%35) saptandı. 1.ay kontrolde olgulara SFT, 6-DYT ve otur-kalk testleri yapılmadı.

3.ay kontrolde oksijen satürasyonu 98, ortalama FiO_2 %21, ortanca Modifiye BORG skoru 0, USOT kullanan olgu sayısı 10 (%35) saptandı. 3.ay kontrolüne gelen olguların 47 'sine SFT, 44'üne 6-DYT, 45'ine otur-kalk testi yapıldı. SFT sonuçlarında; ortanca FEV_1: 2850 mL, ortanca FVC: 3180 mL, ortalama FEV1/FVC: %92 saptandı. 6-DYT'de ortalama yürüme mesafesi 475 m iken, 30 sn otur-kalk testinde oturma-kalkma sayısının ortalaması 11 idi.

6.ay kontrolde oksijen satürasyonu %98, ortalama FiO2: 21, ortanca Modifiye BORG skoru 0, USOT kullanan olgu sayısı 5 (%8) saptandı. 6.ay kontrolüne gelen olguların 32'sine SFT, 26'sına 6-DYT, 27'sine 30 sn otur-kalk testi yapıldı. SFT

sonuçlarında ortanca FEV_1: 2780 mL, ortanca FVC: 3100 mL, ortalama FEV1/FVC: %88 saptandı. 6-DYT'de ortalama yürüme mesafesi 496 m iken, 30 sn otur-kalk testinde oturma-kalkma sayısının ortalaması 11 idi.

COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takip edilen olguların taburculuk sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrol pulmoner durum değerlendirme sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Taburculuk Sonrası 1., 3. ve 6. ay Kontrol Pulmoner Durum Değerlendirme Sonuçları

	1.ay (n=81)*	**3.ay (n=80)**	**6.ay (n=66)**
SaO_2 %, ortalama±SS	97±2	98±1	98±1
FiO2, ortalama±SS	22±4	21±2	21±2
USOT, n (%)	28 (35)	10 (12)	5 (8)
SFT yapılan, n (%)	-	47 (59)	32 (50)
• FEV_1 mL, ortanca (Ç1-Ç3)	-	2850 (2250-3420)	2780 (2180-3440)
• FEV_1 %, ortanca (Ç1-Ç3)	-	93 (75-102)	93 (81-103)
• FVC mL, ortanca (Ç1-Ç3)	-	3180 (2480-3740)	3100 (2535-3680)
• FVC %, ortanca (Ç1-Ç3)	-	84 (72-94)	88 (71-98)
• FEV_1/FVC, ortalama±SS	-	92±11	88±9
6-DYT, n	-	n=44	n=26
• 6-DYT, m, ortalama±SS	-	475±95	496±71
• 6-DYT Beklenen yürüme %, ortalama±SS	-	82±13	87±11
Otur kalk 30 sn, n	-	n=45	n=27
• Otur kalk 30 sn/adet, ortalama±SS	-	11±2	11±3
Modifiye BORG, ortanca (Ç1-Ç3)	1 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)

*1. ay kontrolünde SFT, 6-DYT, otur kalk testi yapılmamıştır.

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri

SaO_2: Oksijen satürasyonu, FiO_2: Fraksiyone oksijen, USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, SFT: Solunum fonksiyon testi, FEV_1: Zorlu ekspirasyon volümü birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, 6-DYT: 6 dakika yürüme testi

Çalışmaya dahil edilen olgularımızın yatış, 1. 3. ve 6. ay takiplerindeki semptomları karşılaştırıldığında nefes darlığı, öksürük ve halsizlik semptomlarında gerileme olduğu, laboratuar parametrelerinden ortalama lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, NLO, LDH, CRP, Ferritin ve D-Dimer değerlerinde düzelme olduğu görüldü (P<0.01). (Tablo 11)

Tablo 11: COVID-19 Hastalığı Nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Olguların Yatış, 1., 3. ve 6. ay Semptom ve Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması (n=67)

	YBÜ yatış	**1. ay**	**3. ay**	**6. ay**	**p**
Semptomlar					
• Nefes darlığı	46 (68)	14 (21)	13 (19)	10 (14)	**<0.001***
• Öksürük	36 (54)	8 (12)	4 (1)	3 (1)	**<0.001***
• Kas-eklem ağrısı	6 (1)	4 (1)	3 (1)	9 (2)	0.198*
• Halsizlik	23 (34)	13 (19)	8 (12)	6 (1)	**<0.001***
• Göğüs ağrısı	4 (1)	5 (1)	3 (1)	4 (1)	0.909*
Laboratuar					
• Lenfosit, 10^9/L	0.77 (0.43-1.04)	2.18 (1.77-3.12)	2.33(1.88-2.87)	2.43 (1.89-2.90)	**<0.001**$^{\beta}$
• NLO	10.5 (6.6-16.6)	1.63 (1.32-2.78)	1.58 (1.15-2.07)	1.64 (1.17-2.24)	**<0.001** $^{\beta}$
• Eozinofil, 10^9/L	0 (0-0)	1.10 (0.55-1.75)	1.20 (0.80-1.90)	1.50 (0.85-2.50	**<0.001** $^{\beta}$
• LDH, U/L	399 (312-547)	232 (210-294)	192 (177-214)	187 (168-210)	**<0.001** $^{\beta}$
• CRP, mg/dL	85 (45-181)	4.3 (3.0-9.5)	2.7 (1.6-4.5)	3.1 (1.8-5.6)	**<0.001** $^{\beta}$
• Ferritin, ng/mL	742 (386-1402)	200 (90-399)	59 (27-118)	69 (35-119)	**<0.001** $^{\beta}$
• D-Dimer, mg/L	0.81 (0.52-1.47)	0.40 (0.26-0.70)	0.28 (0.20-0.49)	0.25 (0.19-0.42)	**<0.001** $^{\beta}$

*Cochran Q testi kullanılmıştır

$^{\beta}$ Friedman analiz testi kullanılmıştır.

Veriler, sayı (%), medyan çeyrekler arası aralık (25.-75. yüzdelik dilim) olarak ifade edildi.

Kısaltmalar: Ç1-Ç3: 1. ve 3. çeyrek değerleri

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığına bağlı akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımda yatan hastaların taburculuk sonrası 6 aylık takiplerini değerlendirdiğimiz prospektif çalışmamızda, olguların taburculuk sonrası yarısından fazlasında ilk ay en az bir şikâyetin devam ettiği fakat 6 ay sonra semptomların belirgin olarak gerilediği görüldü. 6. ayda en sık nefes darlığı, öksürük ve kas ağrısı devam etmekteydi. Radyolojik olarak başlangıçta sıklıkla bilateral tutulum mevcut iken, takiplerde olguların yaklaşık %80'inin radyolojisi normal idi. Yoğun bakımdan taburculukta olguların yaklaşık yarısının oksijen tedavisi ihtiyacı varken, takiplerde oksijen ihtiyacının azaldığı görüldü. Olguların pulmoner fonksiyonlarının değerlendirmesinde; solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, ilk aydan itibaren dispne algısına yönelik sorgulanan Modifiye BORG skalasında nefes darlığı saptanmadı, 6-dakika yürüme testi ve otur kalk testi normal sınırlarda idi. Ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda taburculuk sonrası radyolojik ve solunum fonksiyonları açısından belirgin sekel kalmadığı bulundu.

Pandemi başlangıcında SARS-CoV-2 hastalığının nasıl seyredeceği ve iyileşen hastalarda ne gibi sekellerin olacağı bilinmiyordu. Fakat koronavirüslerin sebep olduğu SARS ve MERS salgınlarında postviral sendromlar net olarak tanımlanmıştı. SARS sonrası iyileşen olgularda pulmoner fonksiyonlarda bozulma, kronik kas ağrısı ve mental durumda bozulma gibi sekeller bildirilmiştir. Benzer şekilde MERS sonrası radyolojik olarak pulmoner fibrozise bağlı değişiklikler tanımlanmıştır (200-202). Zaman için iyileşenler arttıkça, COVID-19 ile ilgili semptomların hastalığın akut döneminden sonra da devam ettiğine dair veriler ortaya çıktı (7-8). Literatürde bulunan 'COVID sonrası koşullar- postCOVID conditions', 'uzamış COVID - long COVID', 'COVID sonrası sendrom – postCOVID syndrome' veya 'akut COVID-19 sonrası – post acute COVID' gibi tanımların hepsi "uzamış COVID- long COVID" adı altında; COVID-19 sonrası 12 haftadan uzun süren ve alternatif tanı ile açıklanamayan belirti ve semptomlar olarak tanımlanmıştır (7-9). COVID-19'dan iyileşen hastaların %10-20'sinde bir aydan uzun süren semptomlar

görülürken, hastaların %2.3'ünde ise semptomların 12 haftadan sürdüğü bildirilmiştir (6). Uzamış COVID ile ilişkilendiren ve sık görülen semptomlar; nefes darlığı, öksürük, yorgunluk, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve ruh halinde değişikliktir (6-8,156). Bizim olgularımızın da yaklaşık yarısında taburculuk sonrası 12. haftada devam eden semptomlar mevcuttu. Argun Baris ve arkadaşlarının COVID-19 hastalığı sonrası 1 yıllık takip dönemini içeren, çok merkezli, 504 olguyu içeren çalışmalarında; komorbidite varlığı (özellikle KOAH), başlangıçta pnömoni olması, tedavi sonrası semptomların devam etmesi ve sonrası acil başvurusunun olması uzamış COVID semptomları için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4).

Yapılan bir meta-analizde, şiddetli COVID-19 hastalarında hemoglobinin, hemoglobin yıkımı nedeniyle azaldığı ve bunun sonucunda ortaya çıkan demir nedeniyle ferritinin arttığı belirtilmiştir. Ferritin, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı inflamatuar yükü gösteren bir belirteç olup hastalık ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (147). Sirayder ve Arkadaşlarının yoğun bakım taburculuğu sonrası 6 ay takip ettikleri 26 post-COVID ve 26 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında, takipte lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinde değişim saptanmamışken, kreatinin, LDH, D-dimer, ferritin, ve CRP değerlerinde düşüş saptanmıştır. Ayrıca inflamatuar belirteçlerin 3. ay itibarıyla normal seviyelerine ulaştığını belirtmişlerdir (3). Benzer şekilde Darcis ve Arkadaşları da %80'i taburculuk sonrası oksijen tedavisi alan, 199 ağır COVID-19 vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında taburculuk sonrası 1. ve 3. ayda hemoglobin ve lenfosit değerlerinin arttığını, D-dimer ve CRP değerlerinin taburculuk değerlerine göre azaldığını tespit etmişlerdir (5). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olup, 1., 3. ve 6. ay kontrollerinde inflamatuar belirteçlerin düştüğü saptandı. Bu durum zaman içinde SARS-CoV-2'in aktive ettiği inflamatuar sürecin azalmasıyla ilişkili olabilir.

COVID-19 hastalığının erken döneminde akciğer grafisi kullanımı hastalık tespiti için önemli rol oynar. Bilgisayarlı Tomografiye göre erişimin kolay olması, bulaş riskinin daha az olması nedeniyle klinik olarak COVID-19 şüphesi olan vakalarda öncelikle portabl X-ray önerilmektedir (203-205). Bilateral alt alanlarda konsolidasyon, periferik ve diffüz opasiteler COVID-19 hastalığında tanımlanmış olan radyolojik görünümlerdir (203). Bizim olgularımızın da başlangıçta yaklaşık

hepsinde, taburculuk sonrası 1. ayda ise ¾'ünde akciğer grafisinde bilateral tutulum mevcuttu, 6. ay kontrolünde ise yaklaşık %75'inde akciğer grafisi normal bulundu. Post-COVID dönemi değerlendiren çalışmalarda akciğer grafisinin takiplerde büyük çoğunlukla normale döndüğü bildirilmektedir (4,206). COVID-19 hastalığının tipik tomografik bulguları bilateral, periferal buzlu cam görünümü ve konsolidasyon, multifokal buzlu cam, fokal ödem ve organize pnömoni olarak bildirilmiştir (207). COVID-19 pnömonisi iyileşme sürecinde hastaların çoğunda tomografik bulguların düzelmesi zaman almaktadır. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış anı ve hastalık sonrası 3. ay tomografileri kıyaslandığında persiste eden ana paternin %68 oranında buzlu cam olduğu görülmüş (5). Wu ve Arkadaşlarının hastaneden taburcu olan 83 COVID-19 olgusunu takip ettikleri çalışmalarında taburculuk sonrası 3. ayda %78 olgunun BT bulgularında gerileme olduğu, buna rağmen en sık buzlu cam (%78), interlobuler septal kalınlaşma (%34), retiküler opasiteler (%33) ve subplevral dağınık opasitelerin (%11) devam ettiğini saptamışlardır (1). Bizim çalışmamızda 1. ve 3. ayda BT çekilen olgu sayısı az olmakla beraber sıklıkla buzlu cam ve bant atelektaziler mevcuttu. COVID-19'dan iyileşme sonrası 6-12 ay takibi içeren 30 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, 6. ayda olguların %34'unde buzlu cam opasitesinin devam ettiği görülürken bu oranın 12. ayda %24'e gerileğini tespit edilmiş. Takip süresince toplam %43 olguda BT'de anormallik saptanmamış (6. ay %55, 12. ay %36) (209). 6. ay kontrollerinde BT çekilen olgularımızı yaklaşık 1/3'ünde buzlu cam infiltrasyonu mevcut iken benzer oranda fibrotik bantlar görüldü. Olguların %12'sinin toraks bilgisayarlı tomografisi normal idi. 13 çalışmanın değerlendirildiği, 2018 vakayı içeren meta-analizde %45 olgunun COVID-19 sonrası pulmoner fibrozis ile iyileştiği saptanmış olup, fibrozis gelişimi için en önemli risk faktörü hastalık ağırlığı bulunmuştur. Hastalık ağırlığı ile ilişkili faktörlerden yoğun bakım yatışının olması fibrozis gelişimini 5.6 kat, noninvaziv ventilatör desteği 8 kat ve kortikosteroid tedavisi almış olmak 3.3 kat arttırdığı belirtilmiştir (208). Bu bulgular ağır olgularda radyolojik düzelme için en az 6-12 ayın geçmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Pandemi sürecinde yoğun bakımda oksijen tedavisi alan ağır COVID-19 hastalarının bir kısmının hastaneden oksijen tedavisi ile taburcu olduğu görüldü. Olgularımızın yaklaşık yarısının taburculuk esnasında oksijen tedavisi ihtiyacı

duyduğu, takiplerde ise oksijen tedavisi alan hastaların belirgin olarak azaldığı görüldü. Bizim olgularımızda olduğu gibi, yapılan bir çalışmada hastane yatışı esnasında yüksek oksijen ihtiyacı olan hastaların 6. ayda hiç oksijen tedavisi ihtiyacının kalmadığı saptanmıştır (2).

Ağır COVID-19 hastalığı sonrası, akciğer hasarı, polinöropati, miyopati, güçsüzlük ve depresyon ile ilişkili pulmoner fonksiyonlarda azalma görülebilir. Sirayder ve Arkadaşları çalışmalarında COVID-19'dan iyileşen hastaların FEV_1, FVC, PEF ve FEF_{25-75} değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır. Solunum fonksiyonlarındaki bu düşüklük hastalık ağırlığı ve yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili olup, ağır COVID-19 hastalığının akciğerlerde solunum fonksiyonunu, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini azaltan kalıcı hasar bıraktığını belirtmişlerdir (3). Azalmış FVC ve TLC, COVID-19'dan iyileşenlerde sırasıyla %8 ve %14'ünde kaydedilmiş olup, bozulmuş diffüzyon kapasitesi restriktif paterne göre daha fazla saptanmıştır (1,3,209). Diffüzyon kapasitesindeki azalma COVID-19'un interstisyum ya da pulmoner vasküler yatağı etkilemesiyle ilişkilendirilmiştir (1). Çalışmamızda takiplerde solunum fonksiyon değerleri normal sınırlarda bulundu. Bu durum akciğer parankimindeki bozulmaya bağlı ortaya çıkabilecek restriktif disfonksiyonun iyileşme ile zamanla düzelebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda takiplerde azalan seyirde de olsa nefes darlığı şikâyeti devam etmesine rağmen 6-DYT, otur-kalk testi ve Modifiye BORG skalası 3. ve 6. ay kontrollerinde normal sınırlarda idi. Sirayder ve arkadaşları yoğun bakımdan taburcu olan COVID-19 olgularını ve sağlıklı kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmalarında, COVID-19 grubunun 6-DYT'ni kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar (sırasıyla 561 m ve 652 m). Ayrıca test esnasında COVID-19 grubunun SaO2'si daha düşük seyretmiş ve test sonrası güçsüzlük ve dispne daha fazla görülmüş (3). Damanti ve Arkadaşları ağır COVID-19 hastalığı sonrası takipte yüksek Modifiye BORG skalasını düşük PaO2/FiO2 ile ilişkilendirmiş olup, bu durumun uzun hastane yatışı ile pozitif yönde ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (2). Ağır hastalık ve uzun hastane yatışının sebep olduğu kas güçsüzlüğü 6-DYT'nin beklenenden kısa olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur, öncelikle çalışmamız tek merkezli olup elde edilen bulgular tüm topluma genellenemeyebilir. Ancak hastaların aynı protokol ile takip edilmesi sonuçların benzer hasta grupları için değerli olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma öncesi hastaların solunum fonksiyon değerleri ve radyolojileri bilinmiyordu, fakat kronik pulmoner ek hastalık sayısının az olması nedeniyle bu parametrelerin normal kabul edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

COVID-19'un uzun dönem etkileri ile ilgili bilgiler zaman içerisinde artmaktadır. Çalışmamızda ağır COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen olgularda taburculuk sonrası en sık nefes darlığı, kas-eklem ağrısı ve öksürük şikayetinin devam ettiğini gösterildi. Buna rağmen takipte akciğer grafisinin normale geldiği, tomografik bulgu olarak en sık fibrotik bant görüldüğü saptandı. Hastaların neredeyse tamamında antiinflamatuar tedavi kullanılmış olup akciğer grafilerinin normale dönmesinin antiinflamatuar tedavi ile veya hastalığın iyileşme sürecine mi bağlı olduğu konusunda net ayrım yapılamamıştır. Bu durumun açıklanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır**.** Taburculuk esnasında oksijen tedavisi ihtiyacı olan hastalarda zaman içinde oksijen ihtiyacının kalmadığı ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma olmadığı gösterildi. Uzamış semptomlar hastalıktan iyileşme süreci ve gelişebilecek fibrozis ile ilişkili olup hastalar taburculuk sonrası düzenli takip edilmelidir. COVID-19 hastalığına bağlı kalıcı sekelleri tanımlamak için hastalık sonrası en az 6 ayın geçmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Takip sürecinde pulmoner fonksiyonlarda azalma tespit edildiğinde hastalar erken dönemde rehabilitasyon programlarına yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):747-754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0. Epub 2021 May 5. PMID: 33964245; PMCID: PMC8099316.

2. Damanti S, Ramirez GA, Bozzolo EP, Rovere-Querini P, De Lorenzo R, Magnaghi C, et al. Six-month respiratory outcomes and exercise capacity of COVID-19 acute respiratory failure patients treated with continuous positive airway pressure. Intern Med J. 2021 Nov;51(11):1810-1815. doi: 10.1111/imj.15345. PMID: 33961728; PMCID: PMC8242499.

3. Sirayder U, Inal-Ince D, Kepenek-Varol B, Acik C. Long-Term Characteristics of Severe COVID-19: Respiratory Function, Functional Capacity, and Quality of Life. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 23;19(10):6304. doi: 10.3390/ijerph19106304. PMID: 35627841; PMCID: PMC9141122.

4. Argun Baris S, Baydar Toprak O, Duru Cetinkaya P, Fakili F, Kokturk N, Kul S, et al. The predictors of long-COVID in the cohort of Turkish Thoracic Society-TURCOVID multicenter registry: One year follow-up results. Asian Pac J Trop Med 2022; 15(9): 400-409.

5. Darcis G, Bouquegneau A, Maes N, Thys M, Henket M, Labye F, et al. Long-term clinical follow-up of patients suffering from moderate-to-severe COVID-19 infection: a monocentric prospective observational cohort study. Int J Infect Dis. 2021 Aug;109:209-216. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.016. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273510; PMCID: PMC8278829.

6. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: Nat Med. 2021 Jun;27(6):1116. PMID: 33692530; PMCID: PMC7611399.

7. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 5;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621. PMID: 33807869; PMCID: PMC7967389.

8. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.

9. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 2021 Jan 22;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136. Erratum in: BMJ. 2022 Jan 19;376:o126. PMID: 33483331.

10. Peiris, J. S. M. (2016). Coronaviruses. Clinical virology, 1243-1265 .

11. Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019). Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book. Elsevier Health Sciences.

12. Goldman, L., Schafer, A. (2019). Goldman-Cecil medicine, 26th Edition).

13. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. Pathogens. 2020 Apr 29;9(5):331. doi: 10.3390/pathogens9050331. PMID: 32365466; PMCID: PMC7280997.

14. Ogimi C, Kim YJ, Martin ET, Huh HJ, Chiu CH, Englund JA. What's New With the Old Coronaviruses? J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Apr 30;9(2):210-217. doi: 10.1093/jpids/piaa037. PMID: 32314790; PMCID: PMC7188130.

15. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. Front Microbiol. 2020 Feb 28;11:298. doi: 10.3389/fmicb.2020.00298. PMID: 32265848; PMCID: PMC7105881.

16. Kliegman, R.M., & Geme, J. (2019). Nelson Textbook of Pediatrics,21st edition

17. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.

18. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020 Mar 16;24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005. PMID: 32257431; PMCID: PMC7113610.

19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al.. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: Nature. 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.

20. Wuhan Municipal Health Commission. Wuhan Municipal Health Commission on the current situation of pneumonia in our city Release organization; 2020) https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229

21. https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON236

22. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. 2020 Feb 24;35(7):e84. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84. PMID: 32080990; PMCID: PMC7036342.

23. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Globalresearch and innovation forumAccess date: July 23, 2021, URL: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum

24. Lakshmi Priyadarsini, S., & Suresh, M. (2020). Factors influencing the epidemiological characteristics of pandemic COVID 19: A TISM approach. International Journal of Healthcare Management, 13(2), 89-98.

25. Halaji M, Farahani A, Ranjbar R, Heiat M, Dehkordi FS. Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV-2: epidemiological updates of COVID-19. Infez Med. 2020 Jun 1;28(suppl 1):6-17. PMID: 32532933.

26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.

27. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1092-1093. doi: 10.1001/jama.2020.1623. PMID: 32031568; PMCID: PMC7042871.

28. https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum

29. https://www.worldometers.info/coronavirus/

30. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf

31. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html

32. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. Trends Mol Med. 2020 May;26(5):483-495. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32359479; PMCID: PMC7118693.

33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

34. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020 May;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327758; PMCID: PMC8637938.

35. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. JAMA. 2020 Jul 14;324(2):168-177. doi: 10.1001/jama.2020.11301. PMID: 32558877; PMCID: PMC7305566.

36. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;: PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.

37. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.

38. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.

39. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.

40. World Health Organization. (2020). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020 (No. WHO/2019-nCov/IPCPPE_use/2020.1). World Health Organization.

41. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 May;581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: Nature. 2020 Dec;588(7839):E35. PMID: 32235945.

42. Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, Garlock ES, Lau WYV, Saraswat M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. Elife. 2020 Jun 22;9:e57149. doi: 10.7554/eLife.57149. PMID: 32568070; PMCID: PMC7386904.

43. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020 May;26(5):672-675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5. Epub 2020 Apr 15. Erratum in: Nat Med. 2020 Sep;26(9):1491-1493. PMID: 32296168.

44. Wang L, Gao YH, Lou LL, Zhang GJ. The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. Eur Respir J. 2020 Apr 23;55(4):2000398. doi: 10.1183/13993003.00398-2020. PMID: 32139464; PMCID: PMC7098482.

45. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

46. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):769-777. doi: 10.1093/cid/ciaa272. PMID: 32176772; PMCID: PMC7184452.

47. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 29;: PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.

48. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.

49. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.

50. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. JAMA. 2020 May 26;323(20):2089-2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771. PMID: 32320008; PMCID: PMC7177631.

51. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-

1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):e6. PMID: 32405603; PMCID: PMC7217643.

52. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251; PMCID: PMC7755063.

53. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.

54. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394. Erratum in: JAMA. 2021 May 25;325(20):2120. PMID: 32250385; PMCID: PMC7136855.

55. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

56. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):568-576. doi: 10.1002/jmv.25748. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32134116; PMCID: PMC7228347.

57. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.

58. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: JAMA. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.

59. Lipsky MS, Hung M. Men and COVID-19: A Pathophysiologic Review. Am J Mens Health. 2020 Sep-Oct;14(5):1557988320954021. doi: 10.1177/1557988320954021. PMID: 32936693; PMCID: PMC7495118.

60. Pruijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. Curr Opin Virol. 2019 Apr;35:57-62. doi: 10.1016/j.coviro.2019.04.002. Epub 2019 May 21. PMID: 31125806; PMCID: PMC7102703.

61. Chuah CH, Chow TS, Hor CP, Cheng JT, Ker HB, Lee HG, et al. Efficacy of Early Treatment With Favipiravir on Disease Progression Among High-Risk Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized, Open-Label Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):e432-e439. doi: 10.1093/cid/ciab962. PMID: 34849615.

62. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 May 27;21(1):489. doi: 10.1186/s12879-021-06164-x. PMID: 34044777; PMCID: PMC8159019.

63. Ueda M, Tanimoto T, Murayama A, Ozaki A, Kami M. Japan's Drug Regulation During the COVID-19 Pandemic: Lessons From a Case Study of Favipiravir. Clin Pharmacol Ther. 2022 Mar;111(3):545-547. doi: 10.1002/cpt.2251. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882157; PMCID: PMC8251038.

64. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 2018 Mar 6;9(2):e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18. PMID: 29511076; PMCID: PMC5844999.

65. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/).

66. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html

67. Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. J Pharm Anal. 2020 Apr;10(2):97-101. doi: 10.1016/j.jpha.2020.02.010. Epub 2020 Mar 1. PMID: 32292623; PMCID: PMC7102540.

68. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):538-539. doi: 10.1002/jmv.25721. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32096564; PMCID: PMC7233289.

69. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.

70. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Jun 9;323(22):2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259. PMID: 32374370.

71. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):262-267. doi: 10.7326/M20-1495. Epub 2020 May 13. PMID: 32422057; PMCID: PMC7240870.

72. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101510; PMCID: PMC7233399.

73. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Aug;296(2):E115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073353; PMCID: PMC7233365.

74. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jun;214(6):1280-1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130038.

75. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Sep;39(9):1629-1635. doi: 10.1007/s10096-020-03899-4. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333222; PMCID: PMC7180649.

76. Jing R, Kudinha T, Zhou ML, Xiao M, Wang H, Yang WH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 in China: A review of challenging cases and analysis. J Microbiol Immunol Infect. 2021 Feb;54(1):17-26. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.004. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33153907; PMCID: PMC7568515.

77. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf

78. T.C Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı. Akılcı laboratuvar kullanım projesi. Erişim tarihi: 07.06.2020. Erişim linki: https:// https://tetkikteshis.saglik.gov.tr/TR-32919/akilci-laboratuvar-kullanım-projesi-html

79. Lourda M, Dzidic M, Hertwig L, Bergsten H, Palma Medina LM, Sinha I, et al. High-dimensional profiling reveals phenotypic heterogeneity and disease-specific alterations of granulocytes in COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Oct 5;118(40):e2109123118. doi: 10.1073/pnas.2109123118. PMID: 34548411; PMCID: PMC8501786.

80. Agrati C, Sacchi A, Bordoni V, Cimini E, Notari S, Grassi G, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). Cell Death Differ. 2020 Nov;27(11):3196-3207. doi: 10.1038/s41418-020-0572-6. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514047; PMCID: PMC7278239.

81. Yi S, Zhai J, Niu R, Zhu G, Wang M, Liu J, et al. Eosinophil recruitment is dynamically regulated by interplay among lung dendritic cell subsets after allergen challenge. Nat Commun. 2018 Sep 24;9(1):3879. doi: 10.1038/s41467-018-06316-9. PMID: 30250029; PMCID: PMC6155158.

82. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):302-14. doi: 10.1038/nri3660. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24751955.

83. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.021. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344056; PMCID: PMC7194727.

84. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. Int J Infect Dis. 2020 Jun;95:183-191. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173576; PMCID: PMC7193136.

85. Fouladseresht H, Doroudchi M, Rokhtabnak N, Abdolrahimzadehfard H, Roudgari A, Sabetian G, et al. Predictive monitoring and therapeutic immune biomarkers in the management of clinical complications of COVID-19. Cytokine Growth Factor Rev. 2021 Apr;58:32-48. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.002. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33199179; PMCID: PMC7544568.

86. Peruzzi B, Bencini S, Capone M, Mazzoni A, Maggi L, Salvati L, et al. Quantitative and qualitative alterations of circulating myeloid cells and plasmacytoid DC in SARS-CoV-2 infection. Immunology. 2020 Dec;161(4):345-353. doi: 10.1111/imm.13254. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: Immunology. 2021 Feb;162(2):248. PMID: 32870529; PMCID: PMC7692244.

87. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. Diagnostics (Basel). 2022 Jan 6;12(1):122. doi: 10.3390/diagnostics12010122. PMID: 35054289; PMCID: PMC8774862.

88. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020 Jun;99(6):1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296910; PMCID: PMC7156897.

89. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848. Epub 2020 May 4. PMID: 32302435.

90. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0. PMID: 32552865; PMCID: PMC7301352.

91. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188. PMID: 32172226.

92. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. PLoS One. 2020 Oct 29;15(10):e0241329. doi: 10.1371/journal.pone.0241329. PMID: 33119703; PMCID: PMC7595402.

93. Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms II: protection against uncontrolled cellular proliferation, oxidative damage and inflammatory processes. Arch Physiol Biochem. 2007 Apr;113(2):55-64. doi: 10.1080/13813450701422575. PMID: 17558604.

94. Kobune M, Kohgo Y, Kato J, Miyazaki E, Niitsu Y. Interleukin-6 enhances hepatic transferrin uptake and ferritin expression in rats. Hepatology. 1994 Jun;19(6):1468-75. PMID: 8188178.

95. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. J Infect. 2020 Oct;81(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.053. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592705; PMCID: PMC7313486.

96. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. Int Immunol. 2017 Nov 1;29(9):401-409. doi: 10.1093/intimm/dxx031. PMID: 28541437; PMCID: PMC5890889.

97. Connelly KG, Moss M, Parsons PE, Moore EE, Moore FA, Giclas PC, et al. Serum ferritin as a predictor of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jan;155(1):21-5. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001283. PMID: 9001283.

98. Koukourakis MI, Giatromanolaki A. Warburg effect, lactate dehydrogenase, and radio/chemo-therapy efficacy. Int J Radiat Biol. 2019 Apr;95(4):408-426. doi: 10.1080/09553002.2018.1490041. Epub 2018 Oct 16. PMID: 29913092.

99. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. Eur Respir J. 1996 Aug;9(8):1736-42. doi: 10.1183/09031936.96.09081736. PMID: 8866602.

100. Fan H, Cai J, Tian A, Li Y, Yuan H, Jiang Z, et al. Comparison of Liver Biomarkers in 288 COVID-19 Patients: A Mono-Centric Study in the Early Phase of Pandemic. Front Med (Lausanne). 2021 Jan 15;7:584888. doi: 10.3389/fmed.2020.584888. PMID: 33521010; PMCID: PMC7843802.

101. Yao N, Wang SN, Lian JQ, Sun YT, Zhang GF, Kang WZ, et al. [Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020 Mar 20;28(3):234-239. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070. PMID: 32153170.

102. Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, Levi Sandri GB, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5):621-637. doi: 10.1007/s12072-020-10074-6. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710250; PMCID: PMC7380163

103. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.

104. García-Azorín D, Abildúa MJA, Aguirre MEE, Fernández SF, Moncó JCG, Guijarro-Castro C, et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. J Neurol Sci. 2021 Apr 15;423:117283. doi: 10.1016/j.jns.2020.117283. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33636661; PMCID: PMC7749644.

105. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003 Jun;111(12):1805-12. doi: 10.1172/JCI18921. Erratum in: J Clin Invest. 2003 Jul;112(2):299. PMID: 12813013; PMCID: PMC161431.

106. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722873.

107. Gong J, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Wang DK, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2020 Dec 21;20(1):963. doi: 10.1186/s12879-020-05681-5. PMID: 33349241; PMCID: PMC7750784.

108. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008. Epub 2020 May 18. PMID: 32425269; PMCID: PMC7233239.

109. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: Intensive Care Med. 2020 Apr 6;: PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.

110. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol. 2020 Jun;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32344321; PMCID: PMC7194648.

111. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Int J Infect Dis. 2020 Jun;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344011; PMCID: PMC7194601.

112. Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bègue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheum Dis. 2003 Apr;62(4):337-40. doi: 10.1136/ard.62.4.337. PMID: 12634233; PMCID: PMC1754509.

113. Kotula JJ 3rd, Moore WS 2nd, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018 Nov-Dec;23(6):466-472. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.466. PMID: 30697132; PMCID: PMC6336174.

114. An PJ, Zhu YZ, Yang LP. Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. Pharmacol Res. 2020 Sep;159:104946. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104946. Epub 2020 May 23. PMID: 32450346; PMCID: PMC7244444.

115. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Nov 5;71(8):1937-1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.

116. Zhao BC, Liu WF, Lei SH, Zhou BW, Yang X, Huang TY, et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2020 Nov 23;8(1):88. doi: 10.1186/s40560-020-00508-6. PMID: 33292649; PMCID: PMC7682759.

117. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost. 2020 Jun;120(6):998-1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316063; PMCID: PMC7295272.

118. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 2021 May;51(4):1107-1110. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8. PMID: 32246317; PMCID: PMC7124128.

119. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251; PMCID: PMC7185942.

120. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.

121. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. Radiologia (Engl Ed). 2021 Jan-Feb;63(1):56-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33339622; PMCID: PMC7685043.

122. Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P, Das KM, Garcia-Peña P, et al. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting, and Imaging Study Recommendations. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Apr 23;2(2):e200214. doi: 10.1148/ryct.2020200214. PMID: 33778577; PMCID: PMC7233446.

123. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. J Thorac Imaging. 2020 Nov 1;35(6):354-360. doi: 10.1097/RTI.0000000000000541. PMID: 32520846.

124. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology. 2020 Jul;296(1):172-180. doi: 10.1148/radiol.2020201365. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32255413; PMCID: PMC7233395.

125. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105637; PMCID: PMC7159053.

126. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes in Young and Middle-aged Adults with COVID-19. Radiology. 2020 Oct;297(1):E197-E206. doi: 10.1148/radiol.2020201754. Epub 2020 May 14. PMID: 32407255; PMCID: PMC7507999.

127. Shen B, Hoshmand-Kochi M, Abbasi A, Glass S, Jiang Z, Singer AJ, et al. Initial chest radiograph scores inform COVID-19 status, intensive care unit admission and need for mechanical ventilation. Clin Radiol. 2021 Jun;76(6):473.e1-473.e7. doi: 10.1016/j.crad.2021.02.005. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33706997; PMCID: PMC7891126.

128. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. Radiol Med. 2020 May;125(5):509-513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3. Epub 2020 May 1. PMID: 32358689; PMCID: PMC7194501.

129. https://www.ajim.in/viewimage.asp?img=APIKJIntMed_2021_9_1_29_308653_f2.jpg)

130. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 2020 Aug;296(2):E72-E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216717; PMCID: PMC7233401.

131. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Mar 25;2(2):e200152. doi: 10.1148/ryct.2020200152. PMID: 33778571; PMCID: PMC7233447.

132. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol. 2020 Aug;30(8):4381-4389. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32193638; PMCID: PMC7088323.

133. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol. 2020 Nov;30(11):6129-6138. doi: 10.1007/s00330-020-06975-7. Epub 2020 May 30. PMID: 32474632; PMCID: PMC7261039.

134. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology. 2020 Jun;295(3):200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077789; PMCID: PMC7233369.

135. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. Invest Radiol. 2020

May;55(5):257-261. doi: 10.1097/RLI.0000000000000670. PMID: 32091414; PMCID: PMC7147284.

136. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jul;215(1):87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174129.

137. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. Eur Radiol. 2020 Jun;30(6):3306-3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055945; PMCID: PMC7087663.

138. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology. 2020 Aug;296(2):E55-E64. doi: 10.1148/radiol.2020200843. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191587; PMCID: PMC7233482.

139. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4. Epub 2020 May 6. Erratum in: Nat Rev Immunol. 2020 Jun 2;: PMID: 32376901; PMCID: PMC7201395.

140. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.

141. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

142. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):119-127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360286; PMCID: PMC7189843.

143. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature. 2020 Jul;583(7816):437-440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0. Epub 2020 May 20. PMID: 32434211.

144. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11. PMID: 22390970; PMCID: PMC3294426

145. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020 Jul;75(7):1564-1581. doi: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996; PMCID: PMC7272948.

146. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity. 2019 Apr 16;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026. PMID: 30995492.

147. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.

148. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html

149. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf.

150. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021 Feb;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.

151. https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications

152. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 1;188(5):567-76. doi: 10.1164/rccm.201304-0651OC. PMID: 23805899; PMCID: PMC3827703.

153. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306-16. doi: 10.1056/NEJMoa1301372. PMID: 24088092; PMCID: PMC3922401.

154. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Med Surg. 2019 Apr 25;6(3):233-246. doi: 10.1002/ams2.415. PMID: 31304024; PMCID: PMC6603316.

155. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1626-35. doi: 10.1056/NEJMra1209390. PMID: 24758618.

156. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0. Epub 2020 Mar 27. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 May 19;: Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):e116. PMID: 32224310; PMCID: PMC7156120.

157. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

158. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract. 2021 Mar;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32991035; PMCID: PMC7536922.

159. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study.

BMJ. 2021 Mar 31;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693. PMID: 33789877; PMCID: PMC8010267.

160. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021 May 20;137(20):2838-2847. doi: 10.1182/blood.2020010529. PMID: 33824972; PMCID: PMC8032474.

161. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.

162. Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.

163. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med. 2021 Apr;174(4):576-578. doi: 10.7326/M20-5661. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175566; PMCID: PMC7707210.

164. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021 Feb;93(2):1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32729939.

165. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602; PMCID: PMC7445491.

166. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020 May 31;52(5):jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694. PMID: 32449782.

167. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. Thorax. 2021 Apr;76(4):402-404. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33273023; PMCID: PMC7716339.

168. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021 Apr;76(4):399-401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33273026; PMCID: PMC7716340.

169. Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. Sci Transl Med. 2020 Dec 16;12(574):eabe4282. doi: 10.1126/scitranslmed.abe4282. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257409; PMCID: PMC8050952.

170. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020 Nov;75(11):1009-1016. doi:

10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839287; PMCID: PMC7447111.

171. https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/

172. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). Eur Respir Rev. 2020 Oct 5;29(157):200287. doi: 10.1183/16000617.0287-2020. PMID: 33020069; PMCID: PMC7537943.

173. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938. PMID: 32766883; PMCID: PMC7483433.

174. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020 Sep;158(3):1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502594; PMCID: PMC7265858.

175. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect. 2021 Feb;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031948; PMCID: PMC7534895.

176. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2014780. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14780. PMID: 32644140; PMCID: PMC7348683.

177. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation. 2020 Jul 7;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293910.

178. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. Postgrad Med J. 2007 Jul;83(981):478-80. doi: 10.1136/pgmj.2006.055046. PMID: 17621618; PMCID: PMC2600095.

179. Lau ST, Yu WC, Mok NS, Tsui PT, Tong WL, Cheng SW. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). Int J Cardiol. 2005 Apr 8;100(1):167-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.06.022. PMID: 15820302; PMCID: PMC7132412.

180. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. Curr Cardiol Rep. 2020 Nov 24;23(1):2. doi: 10.1007/s11886-020-01434-7. PMID: 33231782; PMCID: PMC7685181.

181. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Potential Neurologic Manifestations of COVID-19. Neurol Clin Pract. 2021 Apr;11(2):e135-e146. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000897. PMID: 33842082; PMCID: PMC8032406.

182. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. Headache. 2020 Jul;60(7):1422-1426. doi: 10.1111/head.13841. Epub 2020 May 15. PMID: 32413158; PMCID: PMC7273035.

183. Arca KN, Starling AJ. Treatment-Refractory Headache in the Setting of COVID-19 Pneumonia: Migraine or Meningoencephalitis? Case Report. SN Compr Clin Med. 2020;2(8):1200-1203. doi: 10.1007/s42399-020-00369-y. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32838146; PMCID: PMC7314569.

184. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Int Rep. 2020 Jun 25;5(8):1149-1160. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013. PMID: 32775814; PMCID: PMC7314696.

185. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19. PMID: 32442528; PMCID: PMC7237188.

186. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. 2020 Nov 1;180(11):1436-1447. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596. Erratum in: JAMA Intern Med. 2020 Nov 1;180(11):1555. Erratum in: JAMA Intern Med. 2021 Aug 1;181(8):1144. PMID: 32667668; PMCID: PMC7364338.

187. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. PLoS One. 2020 Dec 28;15(12):e0244131. doi: 10.1371/journal.pone.0244131. PMID: 33370368; PMCID: PMC7769434.

188. Wilbers TJ, Koning MV. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: A retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. J Crit Care. 2020 Dec;60:103-105. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.025. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32795841; PMCID: PMC7391167.

189. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. J Med Virol. 2021 Feb;93(2):1150-1153. doi: 10.1002/jmv.26339. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32706395; PMCID: PMC7404645.

190. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530585; PMCID: PMC7304415.

191. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? Diabetes Obes Metab. 2020 Dec;22(12):2507-2508. doi: 10.1111/dom.14170. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32790021; PMCID: PMC7436911.

192. Ruggeri RM, Campennì A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. Hormones (Athens). 2021 Mar;20(1):219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676935; PMCID: PMC7365600.

193. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul 1;105(7):dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276. PMID: 32436948; PMCID: PMC7314004.

194. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. Singapore Med J. 2021 May;62(5):265. doi: 10.11622/smedj.2020106. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32668831; PMCID: PMC8801861.

195. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.

196. Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. Am Rev Respir Dis. 1982 Nov;126(5):825-8. doi: 10.1164/arrd.1982.126.5.825. PMID: 7149447.

197. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory

198. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1447-78. doi: 10.1183/09031936.00150414. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359356.

199. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. Res Q Exerc Sport. 1999 Jun;70(2):113-9. doi: 10.1080/02701367.1999.10608028. PMID: 10380242.

200. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, Ip MS. SARS: prognosis, outcome and sequelae. Respirology. 2003 Nov;8 Suppl(Suppl 1):S36-40. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x. PMID: 15018132; PMCID: PMC7169213.

201. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol. 2011 Mar 24;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37. PMID: 21435231; PMCID: PMC3071317.

202. Choi WJ, Lee KN, Kang EJ, Lee H. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infection: A Case Report of Serial Computed Tomographic Findings in a Young Male Patient. Korean J Radiol. 2016 Jan-Feb;17(1):166-70. doi: 10.3348/kjr.2016.17.1.166. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26798230; PMCID: PMC4720805.

203. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. Clin Imaging. 2020 Aug;64:35-42. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32302927; PMCID: PMC7141645.

204. Durrani M, Shahid A, Kalsoom U, Inam-ul-Haq, Yousaf A, Naveed S. Comparison of Chest X-rays findings in COVID-19 suspected and confirmed cases at a university teaching hospital: A retrospective comparative study. Pak J Med Sci. 2022;38(1):76-83. doi: https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4624

205. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection|American College of Radiology. https:// www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/ Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19.

206. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 2021 Apr;76(4):396-

398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33172844; PMCID: PMC7661378.

207. Fonseca EKUN, Loureiro BMC, Strabelli DG, Farias LPG, Garcia JVR, Gama VAA, Ferreira LC, Chate RC, Assunção Júnior AN, Sawamura MVY, Nomura CH. Evaluation of the RSNA and CORADS classifications for COVID-19 on chest computed tomography in the Brazilian population. Clinics (Sao Paulo). 2021 Mar 26;76:e2476. doi: 10.6061/clinics/2021/e2476. PMID: 33787655; PMCID: PMC7979034.

208. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, Mohammed SH, Mikael TM, Salih RQ, Ali RK, Salh AM, Hussein DA. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. Ann Med Surg (Lond). 2022 May;77:103590. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35411216; PMCID: PMC8983072.

209. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2022 Sep 6;23(1):233. doi: 10.1186/s12931-022-02163-x. PMID: 36068582; PMCID: PMC9446643.